

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(11) DE 37 17 561 A1

(51) Int. Cl. 4:

C 07 D 401/06

C 07 D 491/056
C 07 D 401/14
C 07 D 405/14
C 07 D 409/14
C 07 D 223/16
A 61 K 31/40
A 61 K 31/55
A 61 K 31/445
A 61 K 31/395
A 61 K 31/47



(51) // (C07D 223/16,211:04,207:04,213:02,217:00,333:04,307:02,307:78,333:52,209:04)(C07D 217/04,211:04,207:04,213:02,217:00,223:02,225:02,317:48,209:04)(C07D 491/056,317:00,223:16,217:00,209:44)C07D 211:04

(71) Anmelder:

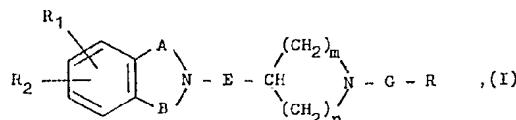
Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach, DE

(72) Erfinder:

Heider, Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 7951 Warthausen, DE; Psiorz, Manfred, Dipl.-Chem. Dr.; Bomhard, Andreas, Dipl.-Chem. Dr.; Hauel, Norbert, Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE; Narr, Berthold, Dipl.-Chem. Dr.; Noll, Klaus, Dipl.-Chem. Dr., 7951 Warthausen, DE; Lillie, Christian, Dr.; Kobinger, Walter, Prof. Dr., Wien, AT; Dämmgen, Jürgen, Dr., 7951 Sulmingen, DE

(54) Indol-, Isochinolin- und Benzazepinderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue cyclische Amindervative der allgemeinen Formel



in der

A, B, E, G, R, R₁, R₂, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine herzfrequenzsenkende Wirkung.

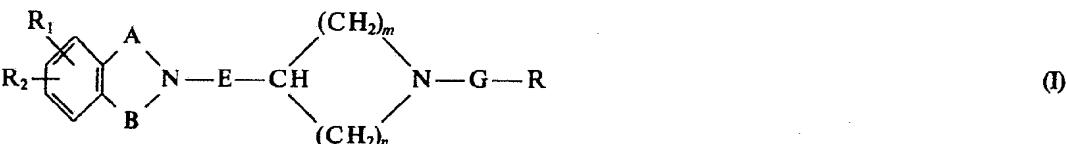
Die neuen Verbindungen können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

DE 37 17 561 A1

DE 37 17 561 A1

Patentansprüche

1. Neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel



in der

15 A eine $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe,
B eine $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$ oder

 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ Gruppe

20 wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist,
E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige
Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

25 G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige
Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die mit dem Rest R verbundene Methylengruppe einer
gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten geradkettigen Alky-
lengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl-
oder gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe
ersetzt sein kann,

30 R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,
Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome
enthalten kann,

35 R₂ ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Alkylgruppe,
wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

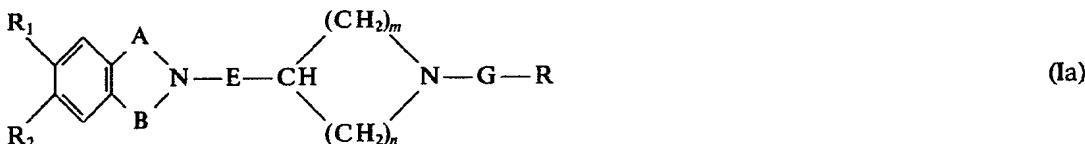
R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,
m die Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n die Zahl 0, 1, 2 oder 3, wobei jedoch n+m die Zahl 3, 4, 5 oder 6 darstellen muß, und

40 R eine Benzylgruppe, einen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundenen 5- oder 6-gliedrigen
heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, zwei Stickstoffatome
oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und an den zusätzlich ein Phenylring
ankondensiert sein kann, wobei in diesem Fall auch die Bindung über den Phenylkern erfolgen kann, und in
denen das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Ringe durch ein Halogen-
atom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl-, Dimethoxyphenyl-, Nitro-, Amino-, Acetyla-
mino-, Carbamoylamino-, N-Alkyl-carbamoylamino-, Hydroxymethyl-, Mercapto-, Alkylmercapto-, Alkyl-
sulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxy carbonylmethoxy-, Carboxyme-
thoxy- oder Alkoxymethylgruppe mono- oder disubstituiert oder durch eine Methylen- oder Ethylenedioxy-
gruppe substituiert sein kann und gleichzeitig eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe in den vorste-
hend erwähnten heteroaromatischen Ringen durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituiert
sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können
und eine Indolylgruppe zusätzlich durch eine Methylamino-, Dimethylamino-, Methoxy-, Acetoxy-, Trifluor-
methyl-, Trichlormethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Cyano-, Cyclohexyl-, Trimethoxy-
phenyl-, Trifluorphenyl-, Trichlorphenyl-, Tribromphenyl-, Dihalogen-amino-phenyl-, Benzyl-, Benzyloxy-
oder Benzylaminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Benzyl-, Benzyloxy- oder
Benzylaminoreste im Benzylkern durch Methoxy- oder Methylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein
können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls durch eine
Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierte Naphthylgruppe oder eine durch Halogen-
atome, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyloxy-, Nitro-, Amino- oder Alkanoylamino Gruppen mo-
no- oder disubstituierte Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und
der Alkyl-, Alkoxy- oder Alkanoylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder auch, wenn B
60 eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CO}-$ Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2
Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe, eine durch ein Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Al-
koxy-, Phenylalkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkanoylamino-, Alkylsulfonylamino-, Bis(alkylsulfonyl)amino-, Alkyl-
sulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy- oder Trifluormethylsulfonyloxygruppe substituierte Phe-
nylgruppe, eine durch Halogenatome, Alkyl- oder Alkoxygruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die
Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Trialkoxyphenyl-, Tetraalkylphenyl- oder Dihalo-
gen-aminophenylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- oder Alkanoylteile jeweils 1 bis 3
Kohlenstoffatome enthalten können, bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxi-
de und deren Säureadditionssalze.

2. Neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der A, B, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind,
 E eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
 G eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei eine mit dem Rest R verbundene Methylengruppe einer geradkettigen Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoffatom, eine Methylimino- oder Ethyliminogruppe ersetzt sein kann,
 R₁ eine Methyl- oder Methoxygruppe,
 R₂ eine Methyl- oder Methoxygruppe oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe und R eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Furyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Benzo[b]furyl- oder Benzo[b]thienylgruppe, eine durch ein Halogenatom, eine Methoxy- oder Methansulfonyloxygruppe substituierte Benzo[b]thienylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Indolyl- oder N-Methylindolylgruppe, eine Dimethyl-thienyl- oder Dimethoxy-isochinolylgruppe, eine gegebenenfalls durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder auch, wenn B eine —CH₂- oder CO-Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch eine Methylendioxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch Chlor- oder Bromatom, Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Nitro-, Amino-, Acetamido-, Methansulfonylamino- oder Bis(methansulfonyl)aminogruppe substituierte Phenylgruppe, eine Trimethoxyphenyl-, Tetramethylphenyl- oder Dihalogenaminophenylgruppe bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze.
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

3. Neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel Ia



in der R₁, R₂, A, B, E, G, m und n wie im Anspruch 2 definiert sind, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze.

4. Neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in der

A eine —CH₂CH₂-Gruppe,
 B eine —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CO- oder

—CH₂CO-Gruppe

x

wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist,
 E eine Methylen- oder Ethylengruppe,

G eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die mit dem Rest R verbundene Methylengruppe einer geradkettigen Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R₁ eine Methoxygruppe,
 R₂ eine Methoxygruppe oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,
 m die Zahl 3 oder 4,

n die Zahl 1 und
 R eine Naphthyl-2-, 6-Methoxy-naphthyl-2-, 5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2-, Thienyl-2-, Benzo[b]furyl-2- oder Benzo[b]thienyl-3-gruppe oder auch, wenn B die —CH₂- oder —CO-Gruppe darstellt, eine 4-Methoxyphenyl- oder 3,4-Dimethoxyphenylgruppe bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze.

5. 3-[N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3]-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin, dessen Enantiomeren, dessen Diastereomeren und dessen Säureadditionssalze.

6. 2-[N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3]-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, dessen Enantiomeren, dessen Diastereomeren und dessen Säureadditionssalze.

7. 3-[N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3]-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin, dessen Enantiomeren, dessen Diastereomeren und dessen Säureadditionssalze.

8. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 8 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9 geeignet zur Behandlung von Sinustachykardien und ischämischen Herzerkrankungen.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß den Ansprüchen 9 und 10, dadurch gekennzeich-

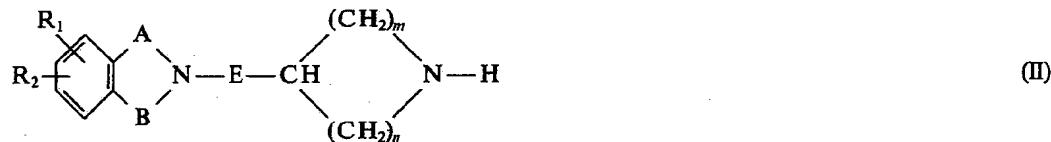
net, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditonssalz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung von neuen cyclischen Aminderivaten gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

5

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

10



15

in der R_1 , R_2 , A, B, E, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20



in der

25

R und G wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

Z_1 eine nukleophile Austrittsgruppe, eine Hydroxygruppe oder Z_1 zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten Methylengruppe ein Sauerstoffatom darstellt,

umgesetzt wird oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

30



35

in der R_1 , R_2 , A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

40



45

in der

50

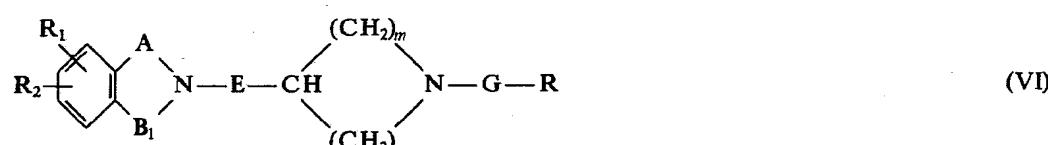
R, E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

Z_2 eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt,

umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B eine $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$ Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

55



60

in der

65

R, R_1 , R_2 , A, E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

B_1 eine $-CO-$ oder

—CH₂CO-Gruppe

x

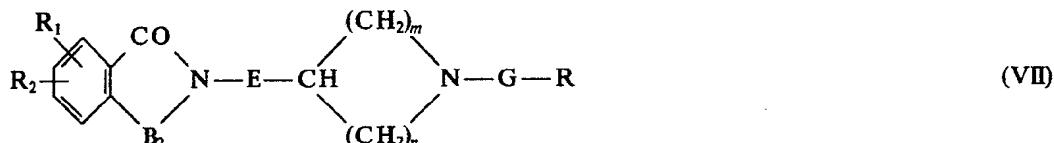
darstellt, wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist,

5

reduziert wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine —CH₂-Gruppe und B eine —CO- oder —CH₂CO-Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

10



15

in der

R, R₁, R₂, E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und
B₂ eine —CO- oder

20

—CH₂CO-Gruppe

x

25

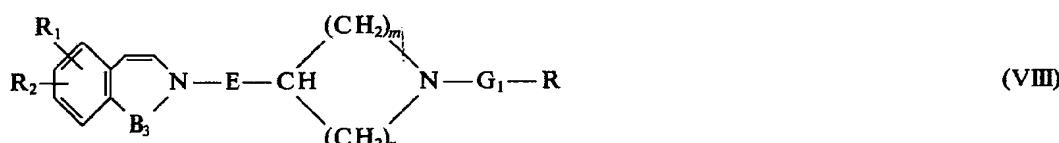
darstellt, wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist,

mit nascierendem Wasserstoff reduziert wird oder

30

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der ein Schwerfelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen besitzt und A die —CH₂—CH₂-Gruppe und B die Methylen- oder Carbonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

35



40

in der

R, R₁, R₂, B, E, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind,
G₁ mit Ausnahme der ein Schwerfelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen besitzt und
B₃ eine —CH₂- oder —CO-Gruppe darstellt,

45

hydriert wird

50

und erforderlichenfalls anschließend ein während den Umsetzungen a) bis e) zum Schutze von reaktiven Gruppen wie Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

55

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R eine Aminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Alkanoylaminoüberbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

60

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, welche mindestens ein chirales Zentrum enthält, in ihre Diastereomeren oder in ihre Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt wird.

65

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzungen in einem Lösungsmittel durchgeführt werden.

14. Verfahren nach den Ansprüchen 12a, 12b und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in

Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchgeführt wird.

15. Verfahren nach den Ansprüchen 12a 12b und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung, falls Z₁ bzw. Z₂ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C durchgeführt wird.

5 16. Verfahren nach den Ansprüchen 12a und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung, falls Z₁ eine Hydroxygruppe oder zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten Methylengruppe ein Sauerstoffatom darstellt, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt wird.

10 17. Verfahren nach den Ansprüchen 12a und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung, falls Z₁ zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten Methylgruppe ein Sauerstoffatom darstellt, in Gegenwart eines geeigneten komplexen Metallhydrids bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.

15 18. Verfahren nach den Ansprüchen 12c und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit einem Metallhydrid, mit Diboran oder mit einem Komplex aus Boran und einem Thioäther bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 45°C, durchgeführt wird.

19. Verfahren nach den Ansprüchen 12d und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit naszierendem Wasserstoff bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z. B. bei Temperaturen zwischen 80 und 100°C, durchgeführt wird.

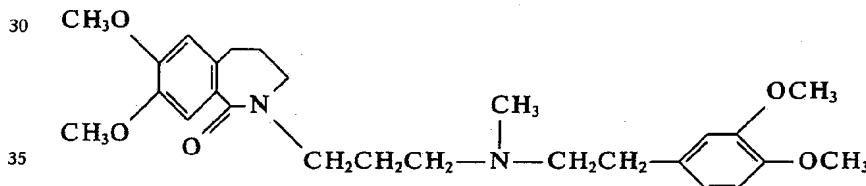
20 20. Verfahren gemäß den Ansprüchen 12e und 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit katalytisch angeregtem Wasserstoff bei Temperaturen zwischen 0 und 70°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt wird.

21. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Abspaltung der verwendeten Schutzreste hydrolytisch oder hydrogenolytisch erfolgt.

25

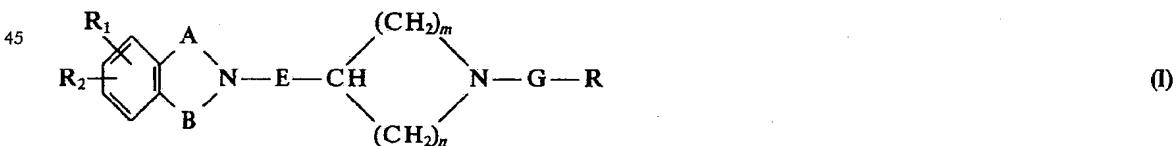
Beschreibung

In der britischen Patentschrift 15 48 844 wird u. a. die Verbindung der Formel



und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweist, nämlich neben einer milden blutdrucksenkenden Wirkung insbesondere eine selektive herzfrequenzsenkende Wirkung.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die neuen Indol-, Isochinolin- und Benzazepinderivate der allgemeinen Formel



50 deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, noch wertvollere pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine blutdrucksenkende und eine langanhaltende herzfrequenzsenkende Wirkung und eine herabsetzende Wirkung auf den O₂-Bedarf des Herzens.

55 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen cyclischen Aminderivate der obigen allgemeinen Formel I, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide, deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Verwendung deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

60 In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

A eine —CH₂—, —CH₂—CH₂— oder —CH=CH—Gruppe,
B eine —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CO— oder

65 —CH₂CO—Gruppe
x

wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist,
E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylen-

gruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylen-

5

gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die mit dem Rest R verbundene Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten geradkettigen Alkylen-

gruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder

gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe ersetzt sein

kann,

R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

10

R₂ ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Alkylgruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

15

m die Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n die Zahl 0, 1, 2 oder 3, wobei jedoch n+m die Zahl 3, 4, 5 oder 6 darstellen muß, und

R eine Benzylgruppe, einen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundenen 5- oder 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, zwei Stickstoffatome oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und an den zusätzlich ein Phenylring ankondensiert

20

sein kann, wobei in diesem Fall auch die Bindung über den Phenylkern erfolgen kann, und in denen das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Ringe durch ein Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Phenyl-, Dimethoxyphenyl-, Nitro-, Amino-, Acetylamino-, Carbamoylamino-, N-Alkyl-carbamoylamino-, Hydroxymethyl-, Mercapto-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Alkylsulfonylamino-, Alkoxy carbonylmethoxy-, Carboxymethoxy- oder Alkoxy-

25

methylgruppe mono- oder disubstituiert oder durch eine Methylen- oder Ethylenendioxygruppe substituiert sein kann und gleichzeitig eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten heteroaromaticischen Ringen durch eine Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und eine Indolylgruppe zusätzlich

30

durch eine Methylamino-, Dimethylamino-, Methoxy-, Acetoxy-, Trifluormethyl-, Trichlormethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Cyano-, Cyclohexyl-, Trimethoxyphenyl-, Trifluorophenyl-, Trichlorphenyl-, Tribromphenyl-, Dihalogen-amino-phenyl-, Benzyl-, Benzyloxy- oder Benzylaminogruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten Benzyl-, Benzyloxy- oder Benzylaminoreste im Benzylkern durch Methoxy-

35

oder Methylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls durch eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierte Naphthylgruppe oder eine durch Halogenatome, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylsulfonyloxy-, Nitro-, Amino- oder Alkanoylaminogruppen mono- oder disubstituierte Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und der Alkyl-, Alkoxy- oder Alkanoylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder auch, wenn B eine -CH₂- oder -CO-Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls durch eine

40

Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppe, eine durch ein Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkanoylarnino-, Alkylsulfonylamino-, Bis(alkyl-

45

sulfonyl)amino-, Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy- oder Trifluormethylsulfonyloxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch Halogenatome, Alkyl- oder Alkoxygruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Trialkoxyphenyl-, Tetraalkylphenyl- oder

50

Dihalogen-aminophenylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- oder Alkanoylteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können.

Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R₁ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Trifluor-methyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Nitro-, Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, N-Methyl-ethylamino-, N-Methyl-n-propylamino-, N-Methyl-isopropylamino-, N-Ethyl-n-propylamino-, Benzyloxy-, 1-Phenylethoxy-, 1-Phenylpropoxy-, 2-Phenylethoxy- oder 3-Phenylpropoxygruppe,

55

für R₂ die des Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Benzyloxy-, 1-Phenylethoxy-, 2-Phenylethoxy-, 2-Phenylpropoxy- oder 3-Phenylpropoxygruppe oder zusammen mit R₁ die der Methylendioxy- oder Ethylenendioxygruppe,

60

für E die der Methylen-, Äthylen-, n-Propylen-, Ethyleniden-, n-Propyliden-, n-Butyleniden-, 2-Methyl-n-propyliden-, 1-Methyl-ethylen-, 1-Ethyl-ethylen-, 2-Methyl-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-, 1-n-Propyl-ethylen-, 1-Methyl-n-propylen, 2-Methyl-n-propylen-, 3-Methyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-n-Propyl-n-propylen- oder 3-Ethyl-n-propylengruppe,

65

für G die der Methylen-, Ethyleniden-, n-Propyliden-, n-Butyleniden-, 2-Methyl-propyliden-, Etylen-, 1-Methyl-ethylen-, 1-Ethyl-ethylen-, 1-Propyl-ethylen-, 2-Methyl-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 1-Methyl-n-butylene-, 1-Methyl-n-pentylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-Ethyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-butylene-, Ethylenoxy-, n-Propylenoxy-, n-Butylenoxy-, Ethylenethio-, n-Propylenthio-, n-Butylenethio-, Ethylenesulfinyl-, Ethylenesulfonyl-, n-Propylenesulfinyl-, n-Propylenesulfonyl-, n-Butylenesulfinyl-, Ethylenamino-, n-Propylenamino-, n-Butylenamino-, N-Methyl-ethylenamino-, N-Methyl-n-propylenamino-, N-Ethyl-n-propylenamino-, N-Isopropyl-n-propylenamino- oder N-Methyl-n-butylenaminogruppe und

für R die der Pyrrolyl-2-, Pyrrolyl-3-, N-Methyl-pyrrolyl-2-, N-Methyl-pyrrolyl-3-, 1,2-Dimethyl-pyrrolyl-3-,

2,5-Dimethyl-pyrrolyl-3-, Furyl-2-, Furyl-3-, 5-Methyl-furyl-2-, 2-Methyl-furyl-3-, 5-Nitro-furyl-2-, 5-Methoxymethyl-furyl-2-, Benzo[b]furyl-2-, Benzo[b]furyl-3-, 7-Methyl-benzo[b]furyl-3-, 2-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 3-Methoxy-benzo[b]furyl-2-, 4-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 5-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 6-Methoxy-benzo[b]furyl-3-, 7-Methoxy-benzo[b]furyl-2-, Thienyl-2-, Thienyl-3-, 5-Methyl-thienyl-2-, 2-Methyl-thienyl-3-, 3-Methyl-thienyl-2-, 2,5-Dimethyl-thienyl-3-, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thienyl-3-, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thienyl-2-, 5-Chlor-thienyl-2-, 5-Brom-thienyl-2-, 5-Phenyl-thienyl-2-, 2-Phenyl-thienyl-3-, Benzo[b]thienyl-2-, Benzo[b]thienyl-3-, 2,5-Dimethyl-benzo[b]thienyl-3-, 5-Methyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methyl-benzo[b]thienyl-3-, 5-Chlor-benzo[b]thienyl-2-, 5-Brom-benzo[b]thienyl-3-, 6-Hydroxy-benzo[b]thienyl-3-, 7-Hydroxy-benzo[b]thienyl-3-, 5-Hydroxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Hydroxy-benzo[b]thienyl-2-, 7-Hydroxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Methansulfonyloxy-benzo[b]thienyl-3-, 3-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 4-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 5-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 6-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 7-Methoxy-benzo[b]thienyl-2-, 2-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, Benzo[b]thienyl-4-, Benzo[b]thienyl-5-, Benzo[b]thienyl-6-, Benzo[b]thienyl-7-, 4-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 7-Methoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5,6-Dimethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 5,6-Methylenedioxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Ethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Propoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Isopropoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Mercapto-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylmercapto-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfinyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonyl-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonyloxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methoxycarbonylmethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Ethoxycarbonylmethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Carboxymethoxy-benzo[b]thienyl-3-, 6-Amino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Dimethylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Diethylamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Acetamino-benzo[b]thienyl-3-, 6-Methylsulfonylamino-benzo[b]thienyl-3-, Pyrazolyl-1-, Pyrazolyl-3-, 3,5-Dimethyl-pyrazolyl-1-, 1,5-Dimethyl-pyrazolyl-3-, Imidazolyl-1-, Imidazolyl-2-, Imidazolyl-4(5)-, 1-Methyl-imidazolyl-4-, 1-Benzyl-imidazolyl-4-, 5-Nitro-2-methyl-imidazolyl-1-, 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-imidazolyl-4(5)-, Benzo[d]imidazolyl-1-, 2-Benzyl-benzo[d]imidazolyl-1-, Benzo[d]imidazolyl-2-, Imidazo[1,2-a]pyridyl-3-, Oxazolyl-4-, Oxazolyl-5-, Isoxazolyl-3-, 3-Methyl-isoxazolyl-5-, 5-Methyl-isoxazolyl-3-, 3,5-Dimethyl-isoxazolyl-4-, 4-Methyl-thiazolyl-5-, Benzo[d]oxazolyl-2-, Benzo[d]isoxazolyl-3-, Benzo[d]thiazolyl-2-, 5-Ethoxy-benzo[d]thiazolyl-2-, Benzo[d]isothiazolyl-3-, Benzo[d]pyrazolyl-1-, Benzo[d]pyrazolyl-3-, Pyridyl-2-, Pyridyl-3-, Pyridyl-4-, Pyridyl-3-N-oxid-, 6-Methyl-pyridyl-2-, 4-Nitro-pyridyl-2-, 4-Amino-pyridyl-2-, 4-Acetylamino-pyridyl-2-, 4-Carbamoylamino-pyridyl-2-, 4-N-Methyl-carbamoylamino-pyridyl-2-, 2-Chlor-pyridyl-3-, 2-Chlor-pyridyl-4-, 6-Chlor-pyridyl-2-, 6-Hydroxymethyl-pyridyl-2-, Chinolyl-2-, Isochinolyl-1-, 2-Methyl-chinolyl-4-, 7-Methyl-chinolyl-2-, 4-Chlor-chinolyl-2-, 6,7-Dimethoxy-chinolyl-4-, 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4-, 6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4-N-oxid-, Indolyl-2-, Indolyl-3-, 5,7-Dibrom-6-cyano-indolyl-3-, 5,7-Dichlor-6-aminocarbonyl-indolyl-3-, 4,6-Dibrom-5-aminocarbonyl-indolyl-3-, 5,7-Dibrom-6-methoxy-indolyl-3-, 5,6-Dihydroxy-indolyl-3-, 4-Dimethylamino-indolyl-3-, 4-Methoxy-6-dimethylamino-indolyl-3-, 4-Methyl-6-dimethylamino-indolyl-3-, 5-Acetoxy-6-dimethylamino-indolyl-3-, 5-Acetamido-7-dimethylamino-indolyl-3-, 5-Dimethylaminocarbonyl-indolyl-3-, 5-Carboxy-indolyl-3-, 5-Acetamido-indolyl-3-, 4-Nitro-5-acetamido-indolyl-3-, 5-Acetamido-6-nitro-indolyl-3-, 5-Nitro-6-acetamido-indolyl-3-, 6-Acetamido-7-nitro-indolyl-3-, 4-Chlor-5-acetamido-indolyl-3-, 5-Acetamido-6-chlor-indolyl-3-, 5-Chlor-6-acetamido-indolyl-3-, 6-Acetamido-7-chlor-indolyl-3-, 5-Dimethylamino-indolyl-3-, 6-Dimethylamino-indolyl-3-, 7-Dimethylamino-indolyl-3-, 5-Dimethylamino-6-chlor-indolyl-3-, 5-Chlor-6-dimethylamino-indolyl-3-, 7-Benzyl-indolyl-3-, 4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 4-Trifluormethyl-indolyl-3-, 4-Trichlormethyl-indolyl-3-, 4,5-Methylendioxy-indolyl-3-, 4,5-Dimethoxy-indolyl-3-, 4,5-Dimethyl-indolyl-3-, 5-Methoxy-6-methoxy-indolyl-3-, 4-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-, 5-Trifluoromethyl-indolyl-3-, 5-Methoxy-7-brom-indolyl-3-, 5-Brom-7-methoxy-indolyl-3-, 5-Brom-indolyl-3-, 5-Chlor-indolyl-3-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 5-(3,4,5-Trimethoxybenzylamino)-indolyl-3-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzylamino)-indolyl-3-, 5-(3,5-Dichlor-4-amino-benzyl)oxy-indolyl-3-, 6-(3,5-Dibrom-4-amino-benzyl)oxy-indolyl-3-, 5-(3,5-Dichlor-4-amino-benzylamino)-indolyl-3-, 6-(3,5-Dibrom-4-amino-benzylamino)-indolyl-3-, 5-Benzyl-indolyl-3-, 4-Benzyl-indolyl-3-, 6-Benzyl-indolyl-3-, 5,6,7-Tri-methoxy-indolyl-3-, 5,6,7-Trimethyl-indolyl-3-, 5-Nitro-indolyl-3-, 4,6-Dichlor-5-amino-indolyl-3-, 4,6-Dichlor-5-nitro-indolyl-3-, 5,7-Dibrom-6-amino-indolyl-3-, 5,7-Dibrom-6-nitro-indolyl-3-, 4,6-Dichlor-5-methoxy-indolyl-3-, 5,6-Dimethoxy-indolyl-3-, 5,7-Dimethoxy-indolyl-3-, 6,7-Dimethoxy-indolyl-3-, 5,6-Methylendioxy-indolyl-3-, 6,7-Methylendioxy-indolyl-3-, 5,6-Dimethyl-indolyl-3-, 5,7-Dimethyl-indolyl-3-, 6,7-Dimethyl-indolyl-3-, 4,7-Dimethyl-indolyl-3-, 6-Methoxy-7-methyl-indolyl-3-, 4,6-Dibrom-5-carboxy-indolyl-3-, 5,7-Dichlor-6-carboxy-indolyl-3-, 5-Ethoxycarbonyl-indolyl-3-, 6-Ethoxycarbonyl-indolyl-3-, 4,6-Dibrom-5-ethoxycarbonyl-indolyl-3-, 5,7-Dichlor-6-ethoxycarbonyl-indolyl-3-, 5-Cyano-indolyl-3-, 6-Cyano-indolyl-3-, 4-Cyano-indolyl-3-, 4-Hydroxy-indolyl-3-, 7-Hydroxy-indolyl-3-, 5-Phenyl-indolyl-3-, 6-Phenyl-indolyl-3-, 5-(3,4,5-Tribrom-phenyl)-indolyl-3-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-indolyl-3-, 5-(4-Trifluormethyl-phenyl)-indolyl-3-, 6-(3,5-Difluor-4-amino-phenyl)-indolyl-3-, 4-Phenyl-indolyl-3-, 5-Cyclohexyl-indolyl-3-, 5-(2-Methoxy-benzyl)-indolyl-3-, 6-(2-Methoxy-phenyl)-indolyl-3-, 6-(2,4-Dimethyl-benzyl)-indolyl-3-, 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 7-(2-Methoxy-benzyl)-indolyl-3-, 4-(2,4-Dimethyl-benzyl)-indolyl-3-, 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-indolyl-3-, 6-(2-Methoxy-benzylamino)-indolyl-3-, 5-(2-Methoxy-4-methyl-benzylamino)-indolyl-3-, 4-(2,4-Dimethoxy-benzylamino)-indolyl-3-, 5,7-Dibrom-6-cyano-indolyl-, 5,7-Dichlor-6-aminocarbonyl-indolyl-2-, 4,6-Dibrom-5-aminocarbonyl-indolyl-2-, 5,7-Dibrom-6-methoxy-indolyl-2-, 5,6-Dihydroxy-indolyl-2-, 4-Dimethyl-amino-indolyl-2-, 4-Methoxy-6-dimethylamino-indolyl-2-, 4-Methyl-6-dimethylamino-indolyl-2-, 5-Acetamido-7-dimethylamino-indolyl-2-, 5-Dimethylaminocarbonyl-indolyl-2-, 5-Carboxy-indolyl-2-, 5-Acetamido-indolyl-2-, 4-Nitro-5-acetamido-indolyl-2-, 5-Acetamido-6-nitro-indolyl-2-, 5-Nitro-6-acetamido-indolyl-2-, 6-Acetamido-7-nitro-indolyl-2-, 4-Chlor-5-acetamido-indolyl-2-, 5-Acetamido-6-chlor-indolyl-2-, 5-Chlor-6-acetamido-indolyl-2-, 6-Acetamido-7-chlor-indolyl-2-, 5-Dimethylamino-indolyl-2-, 7-Dimethylamino-indolyl-2-, 5-Dimethylamino-6-chlor-indolyl-2-, 5-Chlor-6-dime-

thylamino-indolyl-2-, 7-Benzyl-indolyl-2-, 4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-2-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-2-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-2-, 7-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-indolyl-2-, 4-Trifluormethyl-indolyl-2-, 4-Trichlormethyl-indolyl-2-, 4,5-Methylenedioxy-indolyl-2-, 4,5-Dimethoxy-indolyl-2-, 4,5-Dimethyl-indolyl-2-, 5-Methyl-6-methoxy-indolyl-2-, 4-Methyl-5-methoxy-indolyl-2-, 5-Trifluormethyl-indolyl-2-, 5-Methoxy-7-brom-indolyl-2-, 5-Brom-7-methoxy-indolyl-2-, 5-Brom-indolyl-2-, 5-Chlor-indolyl-2-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzylloxy)-indolyl-2-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzylloxy)-indolyl-2-, 5-(3,4,5-Trimethoxy-benzylamino)-indolyl-2-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-benzylamino)-indolyl-2-, 5-(3,5-Dichlor-4-amino-benzylloxy)-indolyl-2-, 6-(3,5-Dibrom-4-amino-benzylloxy)-indolyl-2-, 5-(3,5-Dichlor-4-amino-benzylamino)-indolyl-2-, 6-(3,5-Dibrom-4-amino-benzylamino)-indolyl-2-, 5-Benzyl-indolyl-2-, 4-Benzyl-indolyl-2-, 6-Benzyl-indolyl-2-, 5,6,7-Trimethoxy-indolyl-2-, 5,6,7-Trimethyl-indolyl-2-, 5-Nitro-indolyl-2-, 4,6-Dichlor-5-amino-indolyl-2-, 4,6-Dichlor-5-nitro-indolyl-2-, 5,7-Dibrom-6-amino-indolyl-2-, 5,7-Dibrom-6-nitro-indolyl-2-, 4,6-Dichlor-5-methoxy-indolyl-2-, 5,6-Dimethoxy-indolyl-2-, 5,7-Dimethoxy-indolyl-2-, 6,7-Dimethoxy-indolyl-2-, 4,7-Dimethoxy-indolyl-2-, 5,6-Dimethyl-indolyl-2-, 5,7-Dimethyl-indolyl-2-, 6,7-Dimethyl-indolyl-2-, 4,7-Dimethyl-indolyl-2-, 6-Methoxy-7-methyl-indolyl-2-, 4,6-Dibrom-5-carboxy-indolyl-2-, 5,7-Dichlor-6-carboxy-indolyl-2-, 5-Ethoxycarbonyl-indolyl-2-, 6-Ethoxycarbonyl-indolyl-2-, 4,6-Dibrom-5-ethoxycarbonyl-indolyl-2-, 5,7-Dichlor-6-ethoxycarbonyl-indolyl-2-, 5-Cyano-indolyl-2-, 6-Cyano-indolyl-2-, 4-Cyano-indolyl-2-, 4-Hydroxy-indolyl-2-, 7-Hydroxy-indolyl-2-, 5-Phenyl-indolyl-2-, 6-Phenyl-indolyl-2-, 5-(3,4,5-Tribrom-phenyl)-indolyl-2-, 6-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-indolyl-2-, 5-(4-Trifluormethyl-phenyl)-indolyl-2-, 6-(3,5-Difluor-4-amino-phenyl)-indolyl-2-, 4-Phenyl-indolyl-2-, 5-Cyclohexyl-indolyl-2-, 5-(2-Methoxy-benzyl)-indolyl-2-, 6-(2-Methoxy-phenyl)-indolyl-2-, 6-(2,4-Dimethyl-benzyl)-indolyl-2-, 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-indolyl-2-, 7-(2-Methoxy-benzylloxy)-indolyl-2-, 4-(2,4-Dimethyl-benzylloxy)-indolyl-2-, 5-(2,4-Dimethoxy-benzylloxy)-indolyl-2-, 6-(2-Methoxy-benzylamino)-indolyl-2-, 5-(2-Methoxy-4-methyl-benzylamino)-indolyl-2-, 4-(2,4-Dimethoxy-benzylamino)-indolyl-2-, Phenyl-, 4-Methyl-phenyl-, 3-Methyl-phenyl-, 2-Methyl-phenyl-, 4-Ethyl-phenyl-, 4-Isopropyl-phenyl-, 4-Cyano-phenyl-, 4-Trifluormethyl-phenyl-, 2-Methoxy-phenyl-, 3-Methoxy-phenyl-, 4-Methoxy-phenyl-, 2-Ethoxy-phenyl-, 4-Nitro-phenyl-, 2-Nitro-phenyl-, 4-Methylamino-phenyl-, 4-Ethylamino-phenyl-, 4-n-Propylamino-phenyl-, 4-Dimethylamino-phenyl-, 4-Diethylamino-phenyl-, 4-Di-n-propylamino-phenyl-, 4-N-Ethyl-methylamino-phenyl-, 4-Formylamino-phenyl-, 4-Acetamido-phenyl-, 4-Propionylamino-phenyl-, 3,4-Methylendioxy-phenyl-, 3,4-Diethylendioxy-phenyl-, 3,4-Dimethoxy-phenyl-, 3,5-Dimethoxy-phenyl-, 2,6-Dimethoxy-phenyl-, 2,4-Dimethoxy-phenyl-, 3,4-Diethoxy-phenyl-, 3,4-Dimethyl-phenyl-, 3,5-Dimethyl-phenyl-, 2,6-Dimethyl-phenyl-, 2,4-Dimethyl-phenyl-, 3,4-Diethyl-phenyl-, 2,4-Dichlor-phenyl-, 2,4-Dibrom-phenyl-, 3-Methyl-4-methoxy-phenyl-, 3-Methoxy-4-methyl-phenyl-, 3-Chlor-4-methyl-phenyl-, 3-Brom-4-methyl-phenyl-, 3-Chlor-4-methoxy-phenyl-, 3-Brom-4-methoxy-phenyl-, 3-Methyl-4-chlor-phenyl-, 3-Methyl-4-brom-phenyl-, 3-Methoxy-4-chlor-phenyl-, 3-Methoxy-4-brom-phenyl-, Benzyl-, Naphthyl-1-, Naphthyl-2-, 2-Methyl-naphthyl-1-, 6-Methoxy-naphthyl-2-, 7-Methoxy-naphthyl-2-, 5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2-, 5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-, 2,5,6-Dichlor-naphthyl-2-, 5,6-Dimethoxy-naphthyl-1-, 5,6-Dichlor-naphthyl-1-, 6-Methoxy-naphthyl-1-, 5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-1-, 6-Nitro-naphthyl-1-, 6-Nitro-naphthyl-2-, 6-Methoxy-5-nitro-naphthyl-1-, 6-Methoxy-5-nitro-naphthyl-2-, 6-Amino-naphthyl-2-, 4-Methoxy-naphthyl-1-, 5,6-Diethoxy-naphthyl-2-, 5,6-Di-n-propoxy-naphthyl-2-, 6-Chlor-naphthyl-1-, 6-Chlor-naphthyl-2-, 6-Chlor-7-nitro-naphthyl-2-, 6-Chlor-7-aminonaphthyl-2-, 6-Chlor-7-acetamido-naphthyl-2-, 5,6-Methylendioxy-naphthyl-2-, 5-Chlor-6-methoxy-naphthyl-2-, 6-Ethyl-naphthyl-2-, 6-Methylmercapto-naphthyl-2- und 6-Isopropyl-naphthyl-2-gruppe in Betracht.

Beispielsweise seien folgende Verbindungen genannt, die unter den Schutzmfang der vorliegenden Erfindung fallen, aber in den Beispielen nicht explicite beschrieben werden:

2-[N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 45
 2-[N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl]-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[3-(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 50
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 55
 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[3-(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-pyridyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 60
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 65
 2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,

2-[(N-(2-methyl-naphthyl-1)-methyl)-pyrrolidyl-3]-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Methyl-naphthyl-1)-methyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 5 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 10 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 15 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Naphthyl-2-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Naphthyl-2-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Naphthyl-2-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 20 2-[(N-(2-(Naphthyl-2-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Naphthyl-1-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Naphthyl-1-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Naphthyl-1-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 25 2-[(N-(2-(Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Methyl-naphthyl-1)-methyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 30 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 35 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 40 2-[(N-(2-(6-Methyl-naphthyl-2-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 45 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 50 2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(3-(Naphthyl)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 55 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 60 2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-1,3-dihydro-isoindol,
 65 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol,
 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
 2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol,

2-[(N-(1-(Pyridyl-3)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,		
3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,		
2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol,		
3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,	5	
2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,		
2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,	10	
3-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-2)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,		
2-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-1-oxo-1,3-dihydro-isindol,	15	
2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-5,6-methylendioxy-1,3-dihydro-isoindol,		
2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,	20	
2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol,		
3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,		
2-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,		
3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,	25	
2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
3-[(N-(3-(5-Hydroxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,		
2-[(N-(3-(5-Hydroxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,	30	
3-[(N-(3-(5-Methoxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,		
2-[(N-(3-(5-Methoxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-1,3-dihydro-isoindol,		
2-[(N-(3-(5-Benzyl-oxo-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(3-(5-Benzyl-oxo-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,	35	
3-[(N-(3-(N-Methyl-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,		
2-[(N-(3-(N-Methyl-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol,		
3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,	40	
2-[(N-(3-(5-Hydroxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,		
2-[(N-(3-(5-Hydroxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
3-[(N-(3-(5-Methoxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,	45	
2-[(N-(3-(5-Methoxy-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,		
2-[(N-(3-(5-Benzyl-oxo-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoindol,		
2-[(N-(3-(5-Benzyl-oxo-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(3-(N-Methyl-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,	50	
2-[(N-(3-(N-Methyl-indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol,		
2-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,	55	
2-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,	60	
2-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,		
2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methlendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin,	65	
2-[(N-(3-(3,4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methlendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetra-		

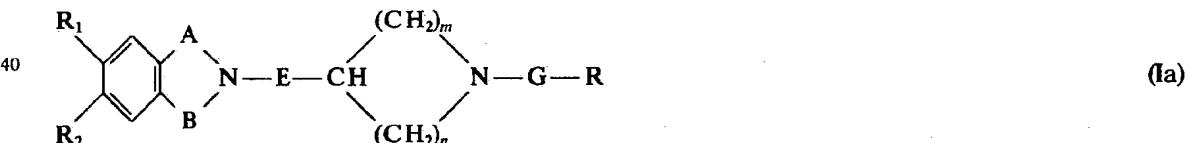
hydro-isochinolin,
 2-[(N-(2-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(2-(3,4-Dichlor-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 5 2-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(2-(3,4-Dimethyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 10 2-[(N-(2-(2,3,4,5-Tetramethyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(2-(4-Benzyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(2-(4-Hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 15 2-[(N-(2-(4-Methansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(2-(4-Trifluormethansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(2-(4-Methansulfonyl-amino-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 20 2-[(N-(2-(4-Dimethansulfonyl-amino-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 25 2-[(N-(3-(3-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(4-(4-Methoxy-phenyl)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 2-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol,
 3-[(N-(2-(2,5-Dimethyl-thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 30 zazepin,
 3-[(N-(2-(5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(2-(6-Brom-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 30 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzaze-
 pin,
 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzaze-
 pin,
 35 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzaze-
 pin,
 3-[(N-(2-(2,5-Dimethyl-thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin,
 3-[(N-(2-(5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 40 3-[(N-(2-(6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(2-(6-Brom-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 45 3-[(N-(2-(2,5-Dimethyl-thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(2-(5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(2-(6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 50 2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(2-(6-Brom-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin,
 55 3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin,
 3-[(N-(3-(2,5-Dimethyl-thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(3-(5-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 60 2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(3-(6-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(3-(6-Brom-benzo[b]thienyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin,
 65 3-[(N-(3-(Benzo[b]thienyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin,
 3-[(N-(3-(Benzo[b]furyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzaze-
 pin,

3-[(N-(5-(Thienyl-2)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin,
 3-[(N-(5-(Benzo[b]thienyl-3)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin,
 5 3-[(N-(5-(Benzo[b]furyl-2)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zepin,
 3-[(N-(4-(Benzo[b]thienyl-3)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zepin,
 10 3-[(N-(4-(Benzo[b]furyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zepin und
 3-[(N-(5-(Benzo[b]furyl-2)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zepin

sowie deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalzen, insbesonde-
 15 re für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- A, B, m und n wie eingangs definiert sind,
 E eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
 20 G eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei eine mit dem Rest R verbundene Methylengruppe einer geradkettigen Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoffatom, eine Methylimino- oder Ethyliminogruppe ersetzt sein kann,
 R₁ eine Methyl- oder Methoxygruppe,
 R₂ eine Methyl- oder Methoxygruppe oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe und
 25 R eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Furyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Benzo[b]furyl- oder Benzo[b]thienylgruppe, eine durch ein Halogenatom, eine Methoxy- oder Methansulfonyloxygruppe substituierte Benzo[b]thienylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, Methoxy- oder Benzyloxygruppe substituierte Indolyl- oder N-Methylindolylgruppe, eine Dimethyl-thienyl- oder Dimethoxy-isochinolylgruppe, eine gegebenenfalls durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder auch, wenn B eine —CH₂- oder CO-Gruppe darstellt,
 30 eine gegebenenfalls durch eine Methylendioxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch Chlor- oder Brom-atom, Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Methansulfonyloxy-, Trifluormethansulfo-nyloxy-, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Nitro-, Amino-, Acetamido-, Methansulfonylamino- oder Bis(me-
 35 thansulfonyl)aminogruppe substituierte Phenylgruppe, eine Trimethoxyphenyl-, Tetramethylphenyl- oder Diha-logenaminophenylgruppe bedeuten, insbesondere jedoch die Verbindungen der allgemeinen Formel



- 45 in der R₁, R₂, R, A, B, E, G, m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind, sowie deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren N-Oxide und deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwen-
 dung deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der vorstehenden allgemeinen Formel Ia sind diejenigen, in denen

- 50 A eine —CH₂-CH₂-Gruppe,
 B eine —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CO- oder

—CH₂CO-Gruppe

55 x

kennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist,

- E eine Methylen- oder Ethylengruppe,
 60 G eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die mit dem Rest R verbundene Methylengruppe einer geradkettigen Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff ersetzt sein kann,
 R₁ eine Methoxygruppe,
 R₂ eine Methoxygruppe oder R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,
 65 m die Zahl 3 oder 4,
 n die Zahl 1 und
 R eine Naphthyl-2-, 6-Methoxy-naphthyl-2-, 5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2-, Thienyl-2-, Benzo[b]furyl-2- oder Benzo[b]thienyl-3-gruppe oder auch, wenn B die —CH₂- oder —CO-Gruppe darstellt, eine 4-Methoxyphenyl-

oder 3,4-Dimethoxyphenylgruppe bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I nach folgenden Verfahren:

5

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 , R_2 , A, B, E, m und n wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

15

Z_1-G-R

(III)

20

in der

R und G wie eingangs definiert sind und

25

Z_1 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe, oder eine Hydroxygruppe oder Z_1 zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten Methylengruppe ein Sauerstoffatom darstellt.

Bedeutet Z_1 eine nukleophile Austrittsgruppe, so wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Aceton, Diethylether, Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und/oder III und gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. eines Alkoholats wie Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid, eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid, einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid je nach der Reaktionsfähigkeit des nukleophil austauschbaren Restes zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C, z. B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder eines Überschusses des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel II durchgeführt.

30

Bedeutet Z_1 eine Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Essigsäureethylester oder Eisessig mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 2 bis 10 bar, vorzugsweise bei 5 bar, und bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

35

Bedeutet Z_1 zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten Methylengruppe ein Sauerstoffatom, so wird die Umsetzung vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Essigsäureethylester oder Eisessig mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 2 bis 10 bar, vorzugsweise bei 5 bar, und bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, oder in Gegenwart eines geeigneten komplexen Metallhydrids wie Natriumcyanborhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

40

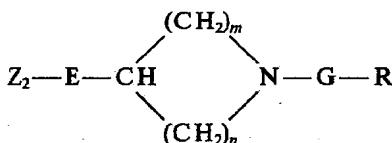
b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

55



in der R_1 , R_2 , A und B wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

65



(V)

in der

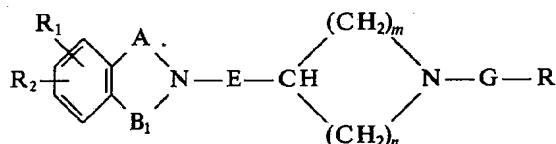
10 R, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und
Z₂ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. ein Chlor-,
Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe, dar-
stellt.

15 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methyl-
formamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahy-
drofuran oder Dioxan in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. eines Alkoholats wie Kalium-
tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kalium-
carbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid oder eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid zweckmäßiger-
weise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C,
durchgeführt.

20 c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B eine -CH₂- oder
-CH₂CH₂-Gruppe darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



(VI)

in der

35 R, R₁, R₂, A, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und
B₁ eine -CO- oder

—CH₂CO-Gruppe

40

x

darstellt, wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist.

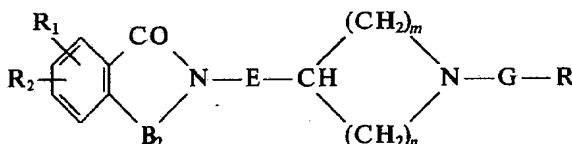
45 Die Reduktion wird vorzugsweise mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran oder
mit einem Komplex aus Boran und einem Thioäther, z. B. mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex, in einem
geeigneten Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C,
vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 45°C, durchgeführt.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -CH₂-Gruppe und B eine
-CO- oder -CH₂CO-Gruppe darstellen:

50

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel

55



(VII)

in der

60

R, R₁, R₂, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und
B₂ eine -CO- oder

65

—CH₂CO-Gruppe

x

darstellt, wobei das mit x gekennzeichnete Kohlenstoffatom mit dem Phenylkern verknüpft ist, mit nascie-

rendem Wasserstoff.

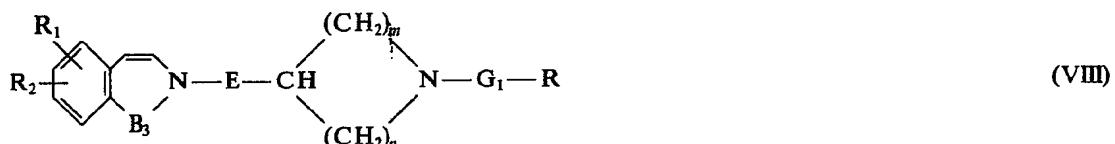
Die Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Eisessig, Eisessig/Wasser oder Eisessig/Ethanol mit nascierendem Wasserstoff, z. B. in Gegenwart von Zink/Eisessig, Zinn/Salzsäure oder Zinn-dichlorid/Salzsäure bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z. B. bei Temperaturen zwischen 80 und 100°C, durchgeführt.

5

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und A die $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -Gruppe und B die Methylen- oder Carbonylgruppe darstellt:

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

10



15

in der

20

R, R₁, R₂, B, E, m und n wie eingangs definiert sind,

G₁ mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

B₃ eine $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CO}-$ Gruppe darstellt.

25

Die Hydrierung wird in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Essigsäure-ethylester oder Eisessig mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, und bei Temperaturen zwischen 0 und 75°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt.

30

Bei der vorstehend beschriebenen Umsetzung können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

35

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch 3 bis 5 bar.

40

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R eine Aminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Alkanoylaminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

45

Die nachträgliche Reduktion der Nitroverbindung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Äthan, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdithionit oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

50

Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid vorzugsweise mit einem reaktiven Derivat der Säure, beispielsweise mit Acetylchlorid, Acetanhydrid oder Propionsäureanhydrid, um gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triäthylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25°C und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

60

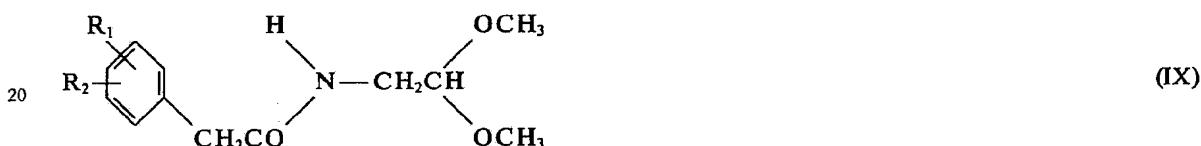
Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich, da diese mindestens ein chirales Zentrum besitzen, mittels üblichen Methoden in ihre Diastereomeren, beispielsweise durch Säulenchromatographie, und in ihre Enantiomeren auftrennen, beispielsweise durch Säulenchromatographie an einer chiralen Phase oder durch Kristallisation mit optisch aktiven Säuren, z. B. mit D- oder L-Monomethylweinsäure, D- oder L-Diacetylweinsäure, D- oder L-Weinsäure, D- oder L-Milchsäure oder D- oder L-Camphersäure.

65

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ferner in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für ihre pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VIII sind teilweise literaturbekannt bzw. man erhält sie nach an sich bekannten Verfahren.

So erhält man beispielsweise eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II durch Alkylierung einer entsprechenden Iminoverbindung der allgemeinen Formel IV mit einem am N-Atom durch einen üblichen Schutzrest geschützten cyclischen Amin, das im Kohlenstoffgerüst durch einen Alkylrest substituiert ist, welcher seinerseits endständig durch eine nukleophile Austrittsgruppe substituiert ist, und anschließende Abspaltung des verwendeten Schutzrestes. Das hierfür erforderliche cyclische Amin erhält man durch Überführung eines entsprechenden durch einen Hydroxyalkylrest substituierten cyclischen Amins in dessen geeigneten Halogen- oder Sulfonsäureester und die hierfür erforderliche Iminoverbindung der allgemeinen Formel IV durch Cyclisierung einer entsprechenden Verbindung, z. B. durch Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



oder auch der allgemeinen Formel



gegebenenfalls anschließender katalytischer Hydrierung und/oder Reduktion der Carbonylgruppe beispielsweise mit Natriumborhydrid/Eisessig (siehe EP-A1 00 07 070, EP-A1 00 65 229 und EP-A1 01 09 639).

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel V erhält man durch N-Alkylierung eines im Kohlenstoffgerüst durch einen Hydroxyalkylrest substituierten entsprechenden cyclischen Amins mit einer entsprechenden Verbindung oder mit einem entsprechenden 1, ω -Dihalogenalkan und anschließende Umsetzung mit einer entsprechenden HO-, SH- oder HN-Verbindung und erforderlichenfalls anschließende Oxidation, wobei dann eine so erhaltene Hydroxyalkylverbindung in ihren reaktionsfähigen Halogen- oder Sulfonsäureester übergeführt wird.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel VI, VII und VIII erhält man vorzugsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Halogenverbindung mit einem entsprechenden Amin und gegebenenfalls anschließende Abspaltung von Schutzresten, die zum Schutz von Aminogruppen verwendet werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere bei geringen zentralen Nebenwirkungen eine blutdrucksenkende und eine besonders lang anhaltende herzfrequenzsenkende Wirkung sowie eine Herabsetzung des O₂-Bedarfs des Herzens.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

- 50 A = 3-[(N-(2-(Naphthal-2-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid,
- B = 3-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthal-2-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid,
- 55 C = 3-[2-(N-(2-(6-Methoxy-naphthal-2-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid,
- D = 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthal-2-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid,
- E = 2-[(N-(2-(Naphthal-2-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrobromid,
- 60 F = 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid,
- G = 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid,
- H = 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid,
- I = 3-[(N-(4-(Thienyl-2-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid,

K = 3-[(N-(2-(Benzof[b]furyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid und
L = 3-[(N-(2-(Benzof[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

5

auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

Wirkung auf die Herzfrequenz an Ratten

Die Wirkung der zu untersuchenden Substanzen auf die Herzfrequenz wurde pro Dosis an 2 Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 250—300 g untersucht. Hierzu wurden die Ratten mit Pentobarbital (50 mg/kg i.p. und 20 mg/kg s.c.) narkotisiert. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in wässriger Lösung in die Vena jugularis injiziert (0,1 ml/100 g).

10

Der Blutdruck wurde über in eine A. carotis eingebundene Kaniile gemessen und die Herzfrequenz wurde aus einem mit Nadelelektroden abgeleiteten EKG (II. oder III. Ableitung) registriert. Die Herzfrequenz der Tiere in der Kontrollperiode lag zwischen 350 und 400 Schlägen/Minuten (S/min).

15

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Dosis (mg/kg)	Herzfrequenzsenkung in S/Min. nach		Blutdrucksenkung in mmHg nach		20
		5 Min.	20 Min.	5 Min.	20 Min.	
A	5,0	-218	-259	-46	-32	25
B	5,0	-188	-218	-22	-15	
C	5,0	-236	-194	-40	-31	
D	5,0	-173	-123	-21	-16	
E	5,0	-169	-150	-30	-16	30
F	5,0	-150	-120	-49	-27	
G	5,0	-207	-101	-57	-8	
H	5,0	-190	-180	-57	-33	
I	5,0	-320	-253	-65	-32	35
K	2,5	-138	-156	-36		
L	2,5	-110	-163	-40	-24	

40

Die erfahrungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen in therapeutischen Dosen keinerlei toxische Nebenwirkungen auf. So konnten beispielsweise bei einer intravenösen Applikation der Substanz A und L auch in einer hohen Dosis von 20 mg/kg an Mäusen, außer einer geringen Sedation keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden.

45

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfahrungsgemäß hergestellten Verbindungen zur Behandlung von Sinustachykardien verschiedener Genese und zur Phrophylaxe und Therapie ischämischer Herzerkrankungen.

45

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerverweise ein- bis zweimal täglich 0,01 bis 0,2 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,03 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfahrungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.

50

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

55

Beispiel A

60

2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

65

a) N-Benzyl-3-(hydroxymethyl)-piperidin

Ein Gemisch von 40,3 g (0,35 Mol) 3-(Hydroxymethyl)-piperidin, 97,4 ml (0,70 Mol) Triethylamin und 40,3 ml (0,35 Mol) Benzylchlorid wird innerhalb von 30 Minuten auf 95°C erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in einer Mischung aus 2 molarer Natronlauge und Essigester

gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 57,2 g (79,6% der Theorie),

Rf-Wert: 0,45 (Aluminiumoxid neutral, Laufmittel: 3% Ethanol in Methylenchlorid).

5

b) N-Benzyl-3-(benzolsulfonyloxyethyl)-piperidin

Ein Gemisch von 6,8 g (0,033 Mol) N-Benzyl-3-(hydroxymethyl)-piperidin, 6,7 ml (0,052 Mol) Benzolsulfonsäurechlorid, 50 ml 20%ige wäßrige Natronlauge, 100 ml Toluol und 1 Spatelspitze Tetrabutyl-ammoniumbromid wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend verdünnt man mit 250 ml Essigester und wäscht die organische Phase mit Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt über 200 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Methylenchlorid und anschließend steigenden Anteilen von Ethanol (bis 5%).

Ausbeute: 9,4 g (92% der Theorie),

15 Rf-Wert: 0,5 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

c) 2-[(N-Benzyl-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

5,2 g (0,025 Mol) 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 70 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren mit 3,1 g (0,025 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde wird zur erhaltenen Kaliumsalz-Suspension 9,3 g (0,0275 Mol) N-Benzyl-3-(benzolsulfonyloxy-methyl)-piperidin in 20 ml Dimethylsulfoxid gegeben und 2 Stunden bei 40°C gerührt. Man gießt auf Eiswasser und extrahiert 3 x mit je 120 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird über 200 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Methylenchlorid und anschließend steigenden Anteilen von Ethanol (bis 2%) gereinigt.

Ausbeute: 7,7 g (78,5% der Theorie),

Rf-Wert: 0,5 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid und 1 Tropfen Ammoniak).

d) 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

30

9,4 g (0,0238 Mol) 2-[(N-Benzyl-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 200 ml Methanol in Gegenwart von 2 g 20%igem Palladiumhydroxid/Kohle 3 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft.

35 Ausbeute: 7,2 g (99% der Theorie),

Rf-Wert: 0,15 (Kieselgel, Laufmittel: 10% Ethanol in Methylenchlorid und 1 Tropfen Ammoniak).

Beispiel B

40

3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin

a) 3-(Hydroxymethyl)-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin

Ein Gemisch von 11,5 g (0,2 Mol) 3-Hydroxy-methyl-piperidin und 11 g 2-(3-Chlorpropoxy)-naphthalin wird 1 Stunde auf 120°C erhitzt. Der Rückstand wird über Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 1 gereinigt.

Ausbeute: 11,5 g (76,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 99–101°C.

50

b) 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin

Eine Lösung von 1,5 g (5 mMol) 3-(Hydroxymethyl)-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin in 25 ml Chloroform wird mit 1,5 ml Thionylchlorid versetzt und $\frac{1}{2}$ Stunden am Rückfluß gekocht. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser, 2 molarer Natronlauge und erneut mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Methylenchloridphase über Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 1,4 g (87,5% der Theorie),

Rf-Wert: 0,8 (Kieselgel, Laufmittel: Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 40 : 2).

60

Beispiel C

2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

a) N-Benzyl-caprolactam

65

33,9 g (0,3 Mol) Caprolactam werden in 250 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren 37 g (0,33 Mol) Kalium-tert.butylat zugefügt. Hierbei steigt die Reaktionstemperatur auf 60°C an. Es wird $\frac{1}{2}$ Stunde bei 60°C gerührt und anschließend 35 ml (0,3 Mol) Benzylbromid zugetropft. Nach weiteren $2\frac{1}{2}$ Stunden bei 60°C wird

OS . 37 17 561

auf 1 l Eiwasser gegossen und 3 mal mit Essigester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.
 Ausbeute: 60,3 g (99% der Theorie),
 Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

5

b) 1-Benzyl-caprolactam-3-carbonsäure

Zu 33,9 g = 47,1 ml (0,33 Mol) Diisopropylamin in 450 ml absolutem Ether werden unter Rühren und Stickstoff bei -60°C 180 ml 2,6 molare Butyllithium-Lösung in n-Hexan zugegeben. Anschließend tropft man unter weiterer Kühlung 48,8 g (0,24 Mol) N-Benzyl-caprolactam, gelöst in 150 ml absolutem Ether, zu. Nach 10-minütigem Rühren entfernt man das Kältebad und leitet 15 Minuten lang Kohlendioxid ein. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen, die ätherische Phase abgetrennt und 2 mal mit 2 molarer Natronlauge ausgeschüttelt. Die wäßrig-alkoholischen Phasen werden vereinigt, mit Ether ausgeschüttelt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

10

Ausbeute: 15,7 g (26,5% der Theorie),

IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1735 und 1600 cm^{-1} (CO).

15

c) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepin

20

Zu 6,84 g (0,28 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 14,8 g (0,06 Mol) 1-Benzyl-caprolactam-3-carbonsäure, gelöst in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran, getropft. Danach wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, anschließend unter Eisswasserkühlung mit 6,8 ml Wasser, 6,8 ml 2-molarer Natronlauge und 21 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid) gereinigt.

25

Ausbeute: 8,4 g (63,8% der Theorie),

IR-Spektrum (Methylenchlorid): 3620 cm^{-1} (OH).

25

d) 1-Benzyl-3-(4-toluolsulfonyloxy)methyl-hexahydro-azepin

30

15 g (0,0684 Mol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepin werden in 150 ml Pyridin gelöst und unter Röhren mit 14,3 g (0,075 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wird im Vakuum eingedampft, in Methylenchlorid aufgenommen, mit 2 molarer Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird die organische Phase im Vakuum eingedampft.

35

Ausbeute: 23,3 g (91,3% der Theorie),

Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

35

e) 2-[(N-Benzyl-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

40

7,4 g (0,0387 Mol) 6,7-Methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 4,5 g (0,04 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt und $1/2$ Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 16,8 g (0,044 Mol) 1-Benzyl-3-(4-toluolsulfonyloxy)methyl-hexahydro-azepin zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Essigester gelöst und 2 mal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid, Methylenchlorid + 2% Ethanol) gereinigt.

45

Ausbeute: 3,0 g (19,6% der Theorie),

Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

45

f) 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

50

6,7 g (0,017 Mol) 2-[(N-Benzyl-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 250 ml Methanol in Gegenwart von 2 g 20%igem Palladiumhydroxid/Kohle 4 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Aceton.

55

Ausbeute: 4,9 g (95% der Theorie),

Schmelzpunkt: 267—269°C.

55

Beispiel D

60

3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin

a) 3-Hydroxymethyl-hexahydro-azepin

65

16,6 g (0,0757 Mol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepin werden in 500 ml Methanol in Gegenwart von 16,6 g 20%igem Palladiumhydroxid/Kohle 2 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 8 g (81,8% der Theorie),

Rf-Wert: 0,5 (Kieselgel, Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol/Ammoniak = 5 : 4 : 1).

b) 3-Hydroxymethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin-hydrochlorid

5

Ein Gemisch von 7,8 g (0,06 Mol) 3-Hydroxymethyl-hexahydro-azepin und 6,7 g (0,03 Mol) 2-(3-Chlorpropanoxy)-naphthalin werden 1 Stunde auf 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 1 gereinigt.

10

Ausbeute: 2,3 g (24,3% der Theorie),

Schmelzpunkt: 127–129°C.

c) 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin

15

2,4 g (6,86 Mol) 3-Hydroxymethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin-hydrochlorid, gelöst in 30 ml Chloroform, werden mit 5 ml Thionylchlorid versetzt und 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser, 2 molarer Natronlauge und erneut mit Wasser ausgeschüttelt. Die Methylenchlorid-Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 1,1 g (48,5% der Theorie),

20

Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel E

2-[(Pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

25

a) N-Benzyl-2-pyrrolidon

30

Zu 25,5 g (0,3 Mol) 2-Pyrrolidon in 300 ml absolutem Dimethylsulfoxid werden portionsweise 14,4 g (0,33 Mol) 50%ige Natriumhydrid-Dispersion in Öl eingetragen. Anschließend wird 5 Stunden bei 40 bis 50°C gerührt und bei 25–30°C 56,4 g = 39,2 ml (0,33 Mol) Benzylbromid zugetropft. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Essigester gelöst und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird über 900 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und 0,1% Ethanol gereinigt.

35

Ausbeute: 35,6 g (67,7% der Theorie),

Rf-Wert: 0,77 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

b) N-Benzyl-2-pyrrolidon-3-carbonsäure

40

Zu 28,3 g = 39,3 ml (0,28 Mol) Diisopropylamin in 400 ml absolutem Ether werden unter Rühren und unter Stickstoff bei –60°C 150 ml 1,6 molare Butyllithium-Lösung in n-Hexan gegeben. Hierzu tropft man 35,1 g (0,2 Mol) N-Benzyl-2-pyrrolidon, gelöst in 150 ml absolutem Ether, bei –60°C. Man entfernt das Kältebad und leitet 15 Minuten trockenes Kohlendioxid ein. Nach 10-minütigem Rühren wird auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und 2 mal mit 2 molarer Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden einmal mit Ether ausgeschüttelt und anschließend unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 35 g (79,8% der Theorie),

Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

50

c) N-Benzyl-3-hydroxymethyl-pyrrolidin

55

Zu 12,2 g (0,32 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 350 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man unter Röhren 35 g (0,16 Mol) N-Benzyl-2-pyrrolidon-3-carbonsäure, gelöst in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach 6-stündigem Erhitzen unter Rückfluß versetzt man unter Eisswasserkühlung mit 18,2 ml Wasser, 12,2 ml 15%ige Natronlauge und 36,6 ml Wasser. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand über 900 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 2%) gereinigt.

60

Ausbeute: 16 g (52,3% der Theorie),

Rf-Wert: 0,42 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

d) 3-(Benzolsulfonyloxy)methyl)-1-benzyl-pyrrolidin

65

Zu einem Gemisch von 3,8 g (20 mMol) N-Benzyl-3-hydroxy-pyrrolidin und 3,7 ml (24 Mol) Benzolsulfonsäurechlorid werden 40 ml 20%ige Natronlauge während einer Stunde zugetropft. Man versetzt mit 150 ml Toluol, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 5,9 g (89,4% der Theorie),
Rf-Wert: 0,4 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

e) 2-[N-(Benzyl-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

3,3 g (15,9 mMol) 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 2 g (17,5 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde wird zur entstandenen Kaliumsalz-Suspension 5,8 g (17,5 mMol) 3-Benzolsulfonyloxymethyl)-1-benzyl-pyrrolidin in 10 ml Dimethylsulfoxid gegeben und 3 Stunden bei 60°C gerührt. Man gießt auf Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand über 350 g Aluminiumoxid N (Aktivität II) mit Methylenchlorid und anschließend steigenden Anteilen Ethanol (bis 1%) gereinigt.

Ausbeute: 3,3 g (54,4% der Theorie),
Rf-Wert: 0,74 (Aluminiumoxid N, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

f) 2-[(Pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

3,2 g (8,4 mMol) 2-[(N-Benzyl-pyrrolidyl)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 250 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 1 g 20%igem Palladiumhydroxid/Kohle 3 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird über 150 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 6 : 1 : 0,5 gereinigt.

Ausbeute: 0,9 g (37,5% der Theorie),
Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5 : 4 : 1).

Beispiel F

3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[2-(6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl]-pyrrolidin

a) 3-Hydroxymethyl-pyrrolidin

14 g (0,073 Mol) N-Benzyl-3-hydroxymethyl-pyrrolidin werden 7 Stunden lang bei 50°C und 5 bar in 300 ml Methanol und in Gegenwart von 1,5 g 20%igem Palladiumhydroxid/Aktivkohle hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 7,3 g (99% der Theorie),
Massenspektrum: Molpeak 101.

b) 3-Hydroxymethyl-N-[2-(6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl]-pyrrolidin

Ein Gemisch von 3,6 g (29,4 mMol) 3-Hydroxymethyl-pyrrolidin und 4,7 g (14,7 mMol) 2-(2-Bromethyl)-6-methoxy-naphthalin wird 2 Stunden auf 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird über 200 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Methylenchlorid und anschließend steigenden Anteilen Ethanol (bis 5%) gereinigt.

Ausbeute: 3,48 g (82,5% der Theorie),
Schmelzpunkt: 121–123°C.

c) 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[2-(6-methoxy-naphthalin-2)-ethyl]-pyrrolidin

0,8 g (2,8 mMol) 3-Hydroxymethyl-N-[2-(6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl]-pyrrolidin werden in 10 ml Pyridin gelöst und unter Rühren 1,2 g (6,3 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugefügt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperaturen wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Den Rückstand löst man in Methylenchlorid, wäscht mit 2 molarer Natronlauge und Wasser. Man trocknet anschließend die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird über 150 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Essigester und anschließend steigenden Anteilen Ethanol gereinigt.

Ausbeute: 0,6 g (48,8% der Theorie),
Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel G

2-[(Azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

a) 1-Benzyloxy-azacyclooctan

25 g (0,196 Mol) 2-Azacyclooctanon werden in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Rühren mit 24,2 g (0,216 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt und $\frac{1}{2}$ Stunde bei 40°C gerührt. Anschließend werden 24 ml (0,2 Mol) Benzylbromid während $\frac{1}{4}$ Stunde zugetropft, dabei steigt die Temperatur auf 80°C an. Es wird 2 Stunden gerührt, wobei die Reaktionstemperatur wieder auf Raumtemperatur sinkt. Das Reaktionsgemisch wird auf 1 l Eiswasser gegossen und 4 mal mit je 150 ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 42,7 g (100% der Theorie),
Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

b) 1-Benzyl-azacyclooctan-2-oxo-3-carbonsäure

5 Zu 26,7 g = 38,4 ml (0,26 Mol) Diisopropylamin in 250 ml absolutem Ether werden unter Röhren und Stickstoff bei -60°C 147 ml 1,6 molare Butyllithium-Lösung in n-Hexan zugetropft. Anschließend tropft man bei -60°C 42,7 g (0,196 Mol) 1-Benzyl-2-oxo-azacyclooctan in 100 ml absolutem Ether zu. Nach 10 Minuten werden 20 Minuten lang trockenes Kohlendioxid eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen, die etherische Phase abgetrennt und 2 mal mit 2 molarer Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden 1 mal mit Ether ausgeschüttelt und anschließend unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Man schüttelt 3 mal mit Methylenchlorid aus, trocknet die Methylenchlorid-Phase über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein.

10 Ausbeute: 25,9 g (50,6% der Theorie),
15 Rf-Wert: 0,15 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

c) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-azacyclooctan

20 Zu 22,7 g (0,6 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml absolutem Ether tropft man unter Röhren 53,6 g (0,205 Mol) 1-Benzyl-2-oxo-azacyclooctan-3-carbonsäure, gelöst in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach 1/2-stündigem Erhitzen unter Rückfluß versetzt man unter Eisswasserkühlung mit 28,4 ml Wasser, 19 ml 15%iger Natronlauge und 57 ml Wasser. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand über 700 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit 1% Ethanol in Methylenchlorid gereinigt.

25 Ausbeute: 9,3 g (19,6% der Theorie),
Rf-Wert: 0,5 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

d) 1-Benzyl-3-chlormethyl-azacyclooctan

30 9,3 g (39,8 mMol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-azacyclooctan werden in 30 ml Pyridin mit 10 ml (79,6 mMol) Benzolsulfonsäurechlorid versetzt und 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird in 150 ml Methylenchlorid gelöst, mit 2n Natronlauge und Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat, dampft zur Trockene ein und reinigt über 150 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Methylenchlorid.

35 Ausbeute: 3,5 g (35% der Theorie),
Rf-Wert: 0,75 (Kieselgel, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

e) 2-[(N-Benzyl-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

40 2,3 g (11,1 mMol) 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 40 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Röhren mit 1,33 g (12,2 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 1/2 Stunde wird zur erhaltenen Kaliumsalzsuspension 3,5 g (9,4 mMol) 1-Benzyl-3-chlormethyl-azacyclooctan in 40 ml Dimethylsulfoxid gegeben und 2 1/2 Stunden bei 120°C gerührt. Man gießt auf Eisswasser und extrahiert 3 mal mit je 50 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird über 150 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit 1% Ethanol in Methylenchlorid gereinigt.

45 Ausbeute: 1 g (25,1% der Theorie),
Rf-Wert: 0,5 (Kieselgel, Laufmittel: 2% Ethanol in Methylenchlorid).

f) 2-[(Azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

50 0,85 g (2 mMol) 2-[(N-Benzyl-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 50 ml Methanol in Gegenwart von 0,85 g 20%igem Palladiumhydroxid/Kohle 4 1/2 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingedampft.

55 Ausbeute: 0,5 g (74,6% der Theorie),
Rf-Wert: 0,45 (Kieselgel, Laufmittel: 25% Ethanol in Methylenchlorid und 1 Tropfen Ammoniak).

Beispiel H

60 1-Chlor-3-(4-methoxy-N-methylamino-phenyl)-propan

65 10 g (0,073 Mol) N-Methyl-4-methoxy-anilin werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Röhren 9 g (0,08 Mol) Kalium-tert.butylat zugefügt. Nach 1/2 Stunde wird 10 ml 1-Brom-3-chlorpropan zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Eisswasser, schüttelt mit Essigester aus, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird über Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Methylenchlorid gereinigt.
Ausbeute: 9,1 g (58,3% der Theorie),

Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel, Laufmittel: Methylenethylketon/Xylo = 1 : 6).

Ber.: C 61,82, H 7,55, N 6,55, Cl 16,59%;
Gef.: C 61,71, H 7,88, N 6,69, Cl 16,24%.

5

Beispiel I

2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-phthalimid

2,1 g (0,011 Mol) 5,6-Methylendioxy-phthalimid werden in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Röhren 1,25 g (0,012 Mol) Kalium-tert.butylat zugesetzt. Das Kaliumsalz fällt aus. Es wird $\frac{1}{2}$ Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, eine Lösung von 2,5 g (0,01 Mol) 3-Chlormethyl-N-(3-(pyridyl-3)-propyl)-piperidin in 20 ml Dimethylsulfoxid zugegeben und 8 Stunden auf 120°C erhitzt. Es wird auf Eiswasser gegossen, 3 mal mit je 150 ml Essigester ausgeschüttelt und die organische Phase nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über 200 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 80 : 10 : 0,5 gereinigt.
Ausbeute: 3 g (74% der Theorie).

10

Ber. (2 × HCl): C 55,42, H 5,86, N 8,43, Cl 14,22%;
Gef.: C 55,28, H 6,06, N 8,26, Cl 14,64%.

20

Beispiel K

2-[(N-3-Chlorpropyl)-piperidyl-3-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

25

3 g (0,01 Mol) 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Röhren 1,3 g (0,011 Mol) Kalium-tert.butylat zugegeben. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde werden 3 ml 1-Brom-3-chlor-propan zugefügt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt Eiswasser, extrahiert mit Essigwasser, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockene ein.

30

Ausbeute: 2,7 g (71% der Theorie),

Rf-Wert: 0,65 (Kieselgel, Laufmittel: Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50 : 45 : 5).

35

Beispiel 1

2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

40

Ein Gemisch von 1 g (3,2 mMol) 2-(Piperidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 5 ml Dimethylsulfoxid, 0,5 g (0,36 mMol) Kaliumcarbonat und 0,75 g (3,66 mMol) 2-(3-Chlorpropyl)-naphthalin wird 3 Stunden auf 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und 3 mal mit je 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 molarer Natronlauge und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand über Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit 1% Ethanol in Methylchlorid gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt und aus Aceton kristallisiert.
Ausbeute: 0,74 g (44% der Theorie),

45

Schmelzpunkt: 179–181°C.

Ber.: C 70,77, H 7,37, N 5,50, Cl 6,96%;
Gef.: C 70,47, H 7,40, N 5,47, Cl 7,06%.

50

Beispiel 2

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

55

1,58 g (9 mMol) 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 30 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Röhren mit 1,1 g (9,9 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach einer Stunde wird eine Lösung von 2,9 g (9,1 mMol) 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin in 10 ml Dimethylsulfoxid zugegeben und die Reaktionsmischung 16 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend gießt man auf Eiswasser, schüttelt 3 mal mit 50 ml Essigester aus, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt nach dem Eindampfen über Kieselgel (0,63–0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 95 : 5 : 0,5. Aus einer Lösung in Aceton erhält man mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid als Hydrat.
Ausbeute: 2 g (45,1% der Theorie),

60

Schmelzpunkt: 152–154°C.

65

Ber.: C 70,50, H 7,69, N 5,49, Cl 6,93%;
Gef.: C 70,31, H 7,52, N 5,49, Cl 7,10%.

Beispiel 3

2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

5 0,8 g (18 mMol) 2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin werden in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran und 20 ml absolutem Ether gelöst, 70 ml (18 mMol) Lithiumaluminiumhydrid zugefügt und 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Man zersetzt das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 5 ml gesättigter wässriger Natriumsulfatlösung, filtriert vom ausgefallenen Natriumsulfat ab und wäscht mit Tetrahydrofuran nach. Das Filtrat wird über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem 10 Einengen über 150 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 0,05 gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.
 Ausbeute: 0,49 g (54,4% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 148–150°C.

15 Ber.: C 69,61, H 8,18, N 5,41, Cl 13,70%;
 Gef.: C 69,46, H 8,32, N 5,26, Cl 14,17%.

Beispiel 4

2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-dihydrochlorid

20 2,4 g (5,9 mMol) 2-[(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-phthalimid werden in 50 ml Eisessig gelöst und 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Im Abstand von je einer Stunde wird jeweils 1 g Zinkstaub zugegeben. Nach beendeter Reaktionszeit wird abgesaugt, mit Ethanol eingedampft. Der Rückstand 25 wird in Methylenechlorid gelöst, mit konzentriertem Ammoniak ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Einengen im Vakuum über 150 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90 : 10 : 0,2 gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird das Hydrochlorid gefällt.
 Ausbeute: 2,05 g (75% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 165–167°C.

30 Ber.: C 59,22, H 6,27, N 9,00, Cl 15,20%;
 Gef.: C 59,03, H 6,45, N 8,85, Cl 15,06%.

Beispiel 5

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzoazepin-dihydrochlorid

35 1,1 g (2,6 mMol) [(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzoazepin, gelöst in 50 ml Ethanol, werden in Gegenwart von 1 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle bei 80°C und 5 bar Wasserstoff 2 Stunden lang hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat nach dem Einengen im Vakuum über 100 g Kieselgel (0,063–0,2 mm) mit Essigester/Ethanol/Ammoniak = 80 : 40 : 1 gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird das Hydrochlorid gefällt.
 Ausbeute: 0,37 g (33% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 96–98°C.

Ber.: C 60,42, H 7,11, N 8,46, Cl 14,28%;
 Gef.: C 60,35, H 7,46, N 8,43, Cl 14,58%.

50

Beispiel 6

2-[(N-(3-(3,4-Dimethyl-N-ethyl-amino-phenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

55 Ein Gemisch von 1,3 g (0,0034 Mol) 2-[(N-(3-Chlorpropyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, 15 ml Dimethylsulfoxid, 1,4 g (0,1 Mol) Kaliumcarbonat und 1 g (0,0066 Mol) 3,4-Dimethyl-N-ethyl-anilin werden 6 Stunden auf 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, mit Essigester ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird über Kieselgel (0,036–0,2 mm) mit 5% Ethanol in Methylenchlorid gereinigt.
 Ausbeute: 633 mg (37,7% der Theorie).

Ber.: C 61,63, H 8,10, N 7,18, Cl 12,12%;
 Gef.: C 61,52, H 8,15, N 6,92, Cl 11,82%.

65

Beispiel 7

2-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-dihydrochlorid

OS 37 17 561

2,1 g (4,78 mMol) 2-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol werden in 50 ml Eisessig gelöst und unter Rühren 0,4 ml (8,22 mMol) Hydrazinhydrat und 1 Spatelspitze Raney-Nickel zugegeben. Die Zugabe von 0,2 ml Hydrazin und je 1 Spatelspitze Raney-Nickel wird im Abstand von je einer Stunde 3 mal wiederholt. Es wird vom Katalysator abgesaugt, mit Methanol gewaschen, das Filtrat mit Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand über Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenechlorid und anschließend steigenden Anteilen von Ethanol gereinigt.

Ausbeute: 1,8 g (91,8% der Theorie),

1 g wird in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 1,02 g (86,4% der Theorie bezogen auf Base),

Schmelzpunkt: 232—235°C.

5

10

Ber.: C 59,72, H 6,89, N 8,71, Cl 14,69%;
Gef.: C 59,54, H 7,08, N 8,56, Cl 14,45%.

Beispiel 8

15

2-[(N-(2-(4-Acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol

819 mg (2 mMol) 2-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol werden in 10 ml Methylenechlorid und nach der Zugabe von 0,3 ml (2,2 mMol) Triethylamin tropfenweise mit 0,16 ml (2,2 mMol) Acetylchlorid versetzt. Hierbei steigt die Reaktionstemperatur auf 30°C an. Man röhrt $\frac{1}{2}$ Stunde bei Raumtemperatur, schüttelt 2 mal mit Wasser aus, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Aceton kristallisiert.

Ausbeute: 660 mg (73,2% der Theorie),

Schmelzpunkt: 195—196°C.

20

25

Ber.: C 69,16, H 7,37, N 9,31%;
Gef.: C 69,33, H 7,11, N 9,16%.

Beispiel 9

30

3-[(N-(3-(Furyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

3,2 g (0,010 Mol) 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin werden in 100 ml absolutem Ethanol in Gegenwart von 1,3 g (0,010 Mol) 3-(Furyl-2)-propanol und 1 g Raney-Nickel bei 80°C 2 Tage bei 5 bar hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, engt ein und reinigt über eine Kieselgelsäule mit Methylenechlorid/Methanol als Eluens. Das Hydrochlorid wird mit etherischer Salzsäure gefällt und aus Aceton kristallisiert.

Ausbeute: 0,50 g (11% der Theorie),

Schmelzpunkt: 204—206°C.

35

40

Ber.: C 64,85, H 7,62, N 6,05, Cl 7,66%;
Gef.: C 64,88, H 7,76, N 5,93, Cl 7,55%.

45

Rf-Wert: 0,69 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 10 : 1; Ammoniak/Atmosphäre).

Beispiel 10

50

2-[(N-(3-(3-Methylphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3-Methylphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 92,9% der Theorie,

Schmelzpunkt: 100—103°C.

55

Ber.: C 61,23, H 7,99, N 5,29, Cl 13,39%;
Gef.: C 61,21, H 8,13, N 5,10, Cl 13,15%.

60

Beispiel 11

65

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 22% der Theorie,

Schmelzpunkt: 78–80°C.

Ber. ($\times H_2O$): C 65,83, H 7,04, N 5,29, Cl 6,70%;
 Gef.: C 65,79, H 7,00, N 5,03, Cl 6,99%.

5

Beispiel 12

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

10

Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.
 Ausbeute: 53% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 78–80°C.

15

Ber. ($\times H_2O$): C 65,56, H 6,48, N 5,46, Cl 6,91%;
 Gef.: C 65,44, H 6,32, N 5,38, Cl 7,13%.

Beispiel 13

20

2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Ether analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 66,2% der Theorie.

25

Ber. ($\times H_2O$): C 64,48, H 7,44, N 5,37, Cl 13,91%;
 Gef.: C 64,30, H 7,34, N 5,52, Cl 13,69%.

30

Beispiel 14

2-[(N-(2-(Methyl-naphthyl-1)-methyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

35

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(Methyl-naphthyl-1)-methyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Ether analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 73,8% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 182–184°C.

40

Ber. ($\times H_2O$): C 65,56, H 7,70, N 5,09, Cl 12,90%;
 Gef.: C 65,52, H 7,57, N 5,32, Cl 12,72%.

Beispiel 15

45

2-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Pyrrolidyl-3-methyl)-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(4-Brom-butyl-oxy)-naphthalin analog Beispiel 1.

50

Ausbeute: 30% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 133–136°C.

Ber.: C 67,02, H 6,92, N 5,21, Br 14,86%;
 Gef.: C 67,26, H 7,03, N 5,36, Br 14,89%.

55

Beispiel 16

2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

60

Hergestellt aus 2-(Pyrrolidyl-3-methyl)-6,7-dimethyl-1-oxo-isochinolin und 1-Chlormethyl-2-methyl-naphthalin analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 32,5% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 142–144°C.

65

Ber.: C 69,34, H 7,69, N 5,77, Br 7,37%;
 Gef.: C 69,59, H 7,63, N 5,72, Br 7,89%.

OS 37 17 561

Beispiel 17

2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrobromid

Hergestellt aus 2-[N-(Pyrrolidyl-3-methyl)]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromethyl)-5-methyl-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 19% der Theorie,
Schmelzpunkt: 230—232°C.

Ber.: C 67,02, H 6,93, N 5,21, Br 14,86%;
Gef.: C 67,10, H 7,12, N 5,33, Br 15,01%.

Beispiel 18

2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Pyrrolidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromethyl)-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 7,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: 219—221°C.

Ber.: C 67,39, H 7,07, N 5,61, Cl 7,10%;
Gef.: C 67,21, H 7,23, N 5,57, Cl 7,63%.

Beispiel 19

2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Pyrrolidyl-3)-methyl-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromethyl)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 39,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 224—226°C.

Ber. ($\times \text{H}_2\text{O}$): C 65,84, H 7,05, N 5,29, Cl 7,05%;
Gef.: C 66,08, H 7,13, N 5,39, Cl 6,77%.

Beispiel 20

2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 40,4% der Theorie,
Schmelzpunkt: 185—187°C.

Ber.: C 75,52, H 7,82, N 5,87, Cl 7,43%;
Gef.: C 75,39, H 7,85, N 5,82, Cl 7,52%.

Beispiel 21

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Piperidyl-2)-ethyl-6,7-methylendioxy-1-oxo-isochinolin und 2-(3-Chlorpropoxy)-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 21,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 85—87°C.

Ber. ($\times \text{H}_2\text{O}$): C 66,59, H 6,89, N 5,17, Cl 6,53%;
Gef.: C 66,77, H 6,98, N 4,95, Cl 6,74%.

Beispiel 22

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

OS 37 17 561

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.
Ausbeute: 53% der Theorie,
Schmelzpunkt: 133—135°C.

5

Ber. ($\times \text{H}_2\text{O}$): C 68,30, H 6,87, N 5,31, Cl 13,44%;
Gef.: C 68,05, H 6,85, N 5,23, Cl 13,03%.

10

Beispiel 23

15 Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid
Ausbeute: 44,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 130—132°C.

20

Ber. ($\times \text{H}_2\text{O}$): C 63,62, H 6,62, N 5,11, Cl 12,95%;
Gef.: C 63,49, H 6,86, N 4,97, Cl 12,64%.

Beispiel 24

25

2-[(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

30

Hergestellt aus 2-[(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.
Ausbeute: 80,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: 210—212°C.

35

Ber. ($\times \text{H}_2\text{O}$): C 65,05, H 7,53, N 5,23%;
Gef.: C 65,23, H 7,78, N 5,03%.

Beispiel 25

40

2-[2-(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

45

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromoethyl)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 27,6% der Theorie,
Schmelzpunkt: 112—117°C.

50

Ber. ($\times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$): C 67,74, H 6,82, N 5,26, Cl 6,65%;
Gef.: C 67,54, H 6,73, N 5,47, Cl 6,86%.

Beispiel 26

2-[(N-(2-(6-Naphthyl-1)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

55

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Benzolsulfonsäure-2-ethyl-(naphthyl-1)-ester analog Beispiel 1.
Ausbeute: 26,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: 220—225°C.

60

Ber.: C 67,89, H 7,27, N 5,46, Cl 6,91%;
Gef.: C 67,75, H 6,92, N 5,56, Cl 7,00%.

Beispiel 27

65

2-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Benzol-

OS 37 17 561

sulfonsäure-2-ethyl-(naphthal-2)-ester analog Beispiel 1.
Ausbeute: 27,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: 128—130°C.

Ber. (\times H₂O): C 67,66, H 6,69, N 5,63, Cl 7,13%;
Gef.: C 67,64, H 6,70, N 5,76, Cl 7,35%.

5

Beispiel 28

2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthal-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

10

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromo-methyl)-5-methyl-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 51,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 128—131°C.

15

Ber.: C 68,88, H 6,74, N 5,34, Cl 6,77%;
Gef.: C 68,90, H 6,61, N 5,30, Cl 7,05%.

20

Beispiel 29

2-[(N-((2-Methyl-naphthal-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

25

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlormethyl-2-methyl-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 57,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: 212—214°C.

30

Ber. (\times 2 H₂O): C 67,63, H 7,63, N 5,44, Cl 6,88%;
Gef.: C 67,46, H 7,56, N 5,54, Cl 6,67%.

Beispiel 30

35

2-[(N-(4-(Naphthal-2-oxy)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-di-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

40

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(4-Brom-butoxy)-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 46,3% der Theorie,
Schmelzpunkt: 80—84°C.

45

Ber. (\times H₂O): C 66,83, H 7,41, N 5,03, Cl 6,36%;
Gef.: C 66,79, H 7,22, N 4,90, Cl 6,64%.

45

Beispiel 31

50

2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthal-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

50

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromo-ethyl)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 22,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: 80—85°C.

55

Ber. (\times H₂O \times HCl \times CH₃COCH₃): C 64,01, H 7,65, N 4,52, Cl 5,72%;
Gef.: C 64,26, H 7,70, N 4,62, Cl 5,49%.

55

Beispiel 32

60

2-[3-(N-(2-(6-Methoxy-naphthal-2)-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

60

Hergestellt aus 2-[N-(3-(Piperidyl-3)-propyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromethyl)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 36,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: 118—121°C.

65

OS 37 17 561

Ber.: C 74,37, H 7,25, N 5,60%;
Gef.: C 74,60, H 7,43, N 5,65%.

Beispiel 33

5 2-[3-(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[N-(3-(Piperidyl-3)-propyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Benzolsulfinsäure-2-ethyl-(naphthyl-1)-ester analog Beispiel 1.

Ausbeute: 20,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: 195—197°C.

Ber.: C 71,07, H 6,95, N 5,53, Cl 6,99%;
15 Gef.: C 71,30, H 6,95, N 5,65, Cl 6,80%.

Beispiel 34

20 2-[2-(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Bromethyl)-5-methyl-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 33,6% der Theorie,
25 Schmelzpunkt: 95—100°C.

Ber. ($\times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$): C 68,38, H 7,52, N 4,98, Cl 6,30%;
Gef.: C 68,14, H 7,43, N 4,92, Cl 6,77%.

30 Beispiel 35

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

35 Hergestellt aus 6,7-Methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 27,3% der Theorie.

Ber. ($\times \text{H}_2\text{O}$): C 66,09, H 6,69, N 5,31, Cl 6,72%;
40 Gef.: C 66,19, H 6,34, N 5,24, Cl 7,22%.

Beispiel 36

45 2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 28,6% der Theorie,
50 Schmelzpunkt: 191—193°C.

Ber. ($\times \text{H}_2\text{O}$): C 66,34, H 7,23, N 5,15, Cl 6,53%;
Gef.: C 66,59, H 7,19, N 5,03, Cl 6,65%.

55 Beispiel 37

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

60 Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-isochinolin und 2-(3-Chlorpropano)-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 16,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 86—88°C.

65 Ber. ($\times \text{H}_2\text{O}$): C 66,83, H 7,42, N 5,03, Cl 6,36%;
Gef.: C 66,90, H 7,40, N 5,26, Cl 6,87%.

OS 37 17 561

Beispiel 38

2-[(N-(3-(Naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 22,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: 191 – 193°C.

Ber.: C 73,42, H 7,75, N 5,52, Cl 6,99%;
Gef.: C 73,37, H 7,67, N 5,52, Cl 7,12%.

Beispiel 39

2-[(n-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydroazepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
Ausbeute: 77,6% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170 – 172°C.

Ber. ($\times \text{H}_2\text{O}$): C 64,96, H 7,49, N 4,73, Cl 11,98%;
Gef.: C 65,11, H 7,62, N 4,95, Cl 11,84%.

Beispiel 40

2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydroazepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(Bromethyl)-5-methyl-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 43,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: 125 – 127°C.

Ber.: C 74,39, H 7,80, N 5,42%;
Gef.: C 74,31, H 7,82, N 5,35%.

Beispiel 41

2-[(N-(2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlormethyl-2-methyl-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 67,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: 128 – 130°C.

Ber. ($\times 2 \text{H}_2\text{O}$): C 66,10, H 7,58, N 5,13, Cl 6,50%;
Gef.: C 66,24, H 7,44, N 5,23, Cl 6,85%.

Beispiel 42

2-[(N-(4-Naphthyl-2-oxy)-butyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(Brom-butyl-oxy-naphthalin analog Beispiel 1).
Ausbeute: 26% der Theorie,
Schmelzpunkt: 192 – 194°C.

Ber.: C 69,22, H 7,80, N 5,04, Cl 6,38%;
Gef.: C 70,01, H 7,70, N 5,15, Cl 6,48%.

Beispiel 43

2-[(N-(2-Naphthyl-1)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylenedioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochi-

nolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(Benzolsulfonyloxy-ethyl)-naphthalin analog Beispiel 1.

- 5 Ausbeute: 15,4% der Theorie,
Schmelzpunkt: 236—238°C.

Ber. ($\times \frac{1}{2} H_2O$): C 69,40, H 6,82, N 5,58, Cl 7,06%;
Gef.: C 69,07, H 6,74 N 6,13, Cl 7,29%.

10

Beispiel 44

2-[(N-(2-Naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrobromid

- 15 Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(2-Brom-ethyl)-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 31,6% der Theorie,
Schmelzpunkt: 100—102°C.

20

Ber.: C 64,80, H 6,18, N 5,21, Br 14,86%;
Gef.: C 65,02, H 6,07, N 5,39, Br 14,78%.

Beispiel 45

- 25 2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

- 30 Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-(Brom-ethyl)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 34,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 147—149°C.

35

Ber. ($\times H_2O$): C 68,62, H 7,10, N 5,33, Cl 6,75%;
Gef.: C 68,88, H 6,98, N 5,41, Cl 6,78%.

Beispiel 46

- 40 2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-hexahydroazepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

- 45 Hergestellt aus 2-[(Hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-isochinolin und 2-(Brom-ethyl)-5-methyl-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 36,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 112—114°C.

50

Ber. ($\times H_2O$): C 67,07, H 7,08, N 5,04, Cl 6,38%;
Gef.: C 67,13, H 7,15, N 4,97, Cl 6,56%.

Beispiel 47

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

- 55 Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
Ausbeute: 88,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: 189—191°C.

60

Ber.: C 59,44, H 7,76, N 5,13, Cl 12,99%;
Gef.: C 59,55, H 7,99, N 5,12, Cl 12,61%.

Beispiel 48

- 65 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-te-

OS 37 17 561

trahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 92,8% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 175—176°C.

Ber.: C 60,66, H 7,35, N 5,33, Cl 13,49%;
 Gef.: C 60,58, H 7,56, N 5,32, Cl 13,22%.

5

Beispiel 49

2-[(N-(2-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

10

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 96,6% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 178—181°C.

15

Ber.: C 59,08, H 7,62, N 5,30, Cl 14,31%;
 Gef.: C 58,90, H 7,50, N 5,40, Cl 14,15%.

20

Beispiel 50

2-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

25

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 94,5% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 169—171°C.

30

Ber.: C 57,03, H 7,36, N 5,11, Cl 13,86%;
 Gef.: C 56,91, H 7,26, N 5,15, Cl 13,68%.

Beispiel 51

35

2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 91,3% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 140—142°C.

40

Ber.: C 62,00, H 8,34, N 5,27, Cl 13,44%;
 Gef.: C 61,85, H 8,27, N 5,31, Cl 13,33%.

45

Beispiel 52

50

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 88,3% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 170—172°C.

55

Ber.: C 63,14, H 8,24, N 5,65, Cl 14,31%;
 Gef.: C 63,09, H 8,33, N 5,82, Cl 14,02%.

60

Beispiel 53

2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

65

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 93,3% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 150—154°C.

OS 37 17 561

Ber.: C 60,01, H 7,34, N 5,39, Cl 13,64%;
Gef.: C 59,96, H 7,41, N 5,25, Cl 13,43%.

Beispiel 54

5 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

10 Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
Ausbeute: 95,3% der Theorie,
Schmelzpunkt: 182–185°C.

15 Ber.: C 61,05, H 7,09, N 5,48, Cl 13,86%;
Gef.: C 61,10, H 6,95, N 5,68, Cl 13,55%.

Beispiel 55

20 2-[2-(N-(3,4-Methylendioxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

25 Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,6-methylendi-oxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 3.
Ausbeute: 35,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: 97–100°C.

Ber.: C 59,09, H 7,28, N 4,62, Cl 6,65%;
Gef.: C 58,97, H 7,36, N 4,66, Cl 6,52%.

30 Beispiel 56

2-[2-(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

35 Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethan analog Beispiel 1.
Ausbeute: 35,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: 103–105°C.

40 Ber.: C 62,60, H 7,79, N 5,21, Cl 6,83%;
Gef.: C 62,41, H 7,82, N 5,09, Cl 7,19%.

Beispiel 57

45 2-[3-(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[3-(Piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethan analog Beispiel 1.
50 Ausbeute: 32,6% der Theorie,
Schmelzpunkt: 102–106°C.

Ber.: C 63,20, H 7,86, N 5,08, Cl 6,43%;
Gef.: C 63,39, H 7,90, N 4,86, Cl 6,13%.

55 Beispiel 58

2-[3-(N-(3,4-Methylendioxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

60 Hergestellt aus 2-[3-(Piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,4-methylendioxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.
Ausbeute: 29,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 97–100°C.

65 Ber.: C 61,63, H 7,31, N 4,96, Cl 6,47%;
Gef.: C 61,94, H 7,46, N 5,16, Cl 6,48%.

OS 37 17 561

Beispiel 59

2-[*(N*-*(3,4-Dimethoxy-benzyl)-piperidyl-3*]-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

5

Hergestellt aus 2-(Piperidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3,4-Dimethoxybenzylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 53,3% der Theorie,

Schmelzpunkt: 127 – 132°C.

10

Ber.: C 63,58, H 7,18, N 5,70, Cl 7,22%;
Gef.: C 63,30, H 7,22, N 5,52, Cl 7,14%.

Beispiel 60

15

2-[*(N*-*(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidyl-3*]-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-(Piperidyl-3-methyl)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-3-(4-methoxyphenyl)-propan analog Beispiel 1.

20

Ausbeute: 42% der Theorie,

Schmelzpunkt: 229 – 231°C.

Ber.: C 66,31, H 7,63, N 5,73, Cl 7,25%;
Gef.: C 66,27, H 7,64, N 5,65, Cl 7,33%.

25

Beispiel 61

30

2-[2-*(N*-*(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-piperidyl-2*]-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3-methyl-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

35

Ausbeute: 52,4% der Theorie,
Schmelzpunkt: 142 – 144°C.

Ber.: C 66,85, H 7,81, N 5,57, Cl 7,05%;
Gef.: C 66,73, H 7,68, N 5,53, Cl 6,94%.

40

Beispiel 62

2-[2-*(N*-*(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-2*]-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

45

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 47,3% der Theorie,

Schmelzpunkt: 150 – 155°C.

Ber.: C 64,72, H 7,68, N 5,39, Cl 6,82%;
Gef.: C 64,40, H 7,83, N 5,27, Cl 6,90%.

50

Beispiel 63

55

2-[2-*(N*-*(3-Benzylxy-propyl)-piperidyl-2*]-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

60

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-benzylxypropan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 56,3% der Theorie,

Schmelzpunkt: 116 – 120°C.

Ber.: C 66,85, H 7,81, N 5,57, Cl 7,05%;
Gef.: C 66,60, H 7,75, N 5,25, Cl 7,25%.

65

Beispiel 64

2-[2-*(N*-*(4-(4-Methoxy-phenyl)-butyl)-piperidyl-2*]-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hy-

drochlorid

Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-4-(4-methoxyphenyl)-butan analog Beispiel 1.

⁵ Ausbeute: 42,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: 107—112°C.

Ber.: C 67,36, H 7,99, N 5,42, Cl 6,86%;
Gef.: C 67,16, H 8,05, N 5,35, Cl 7,34%.

10

Beispiel 65

2-[2-(N-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

¹⁵ Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,5-dimethoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.
Ausbeute: 56,3% der Theorie,
Schmelzpunkt: 127—132°C.

20

Ber.: C 61,41, H 7,64, N 5,10, Cl 6,46%;
Gef.: C 61,56, H 7,65, N 5,28, Cl 6,89%.

Beispiel 66

²⁵ 2-[2-(N-(3-(3,4-Methylendioxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

³⁰ Hergestellt aus 2-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,4-methylendioxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.
Ausbeute: 49% der Theorie,
Schmelzpunkt: 118—120°C.

Ber.: C 63,09, H 7,00, N 5,26, Cl 6,65%;
Gef.: C 62,90, H 7,04, N 5,46, Cl 6,79%.

35

Beispiel 67

2-[(N-(3-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-2)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

40

⁴⁵ Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,5-dimethoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.
Ausbeute: 37,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: 98—102°C.

Ber.: C 62,85, H 7,35, N 5,24, Cl 6,63%;
Gef.: C 62,81, H 7,41, N 5,10, Cl 6,75%.

50

Beispiel 68

2-[(N-(3-(3,4-Methylendioxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

55

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-2)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3,4-methylendioxyphenyl)-propan analog Beispiel 1.
Ausbeute: 50% der Theorie,
Schmelzpunkt: 236—238°C.

60

Ber.: C 64,46, H 7,01, N 5,57, Cl 7,04%;
Gef.: C 64,30, H 6,97, N 5,59, Cl 7,08%.

Beispiel 69

⁶⁵ 2-[(N-(3-(3,4-Methylendioxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-2)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-

OS 37 17 561

3-(3,4-methylendioxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 46,2% der Theorie,

Schmelzpunkt: 149 – 153°C.

Ber.: C 60,38, H 6,94, N 5,21, Cl 6,60%;
Gef.: C 60,30, H 6,93, N 5,29, Cl 6,37%.

5

Beispiel 70

2-[(N-(3-(2,6-Dimethyl-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

10

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor--3-(2,6-dimethylphenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 53,3% der Theorie,

15

Schmelzpunkt: 131 – 135°C.

Ber.: C 66,85, H 7,81, N 5,57, Cl 7,05%;
Gef.: C 66,88, H 7,95, N 5,59, Cl 6,85%.

20

Beispiel 71

2-[(N-(4-(2,4-Dichlor-phenoxy)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

25

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor--4-(2,4-dichlorphenoxy)-butan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 54,1% der Theorie,

30

Schmelzpunkt: 125 – 128°C.

Ber.: C 58,12, H 6,32, N 5,02, Cl 19,06%;
Gef.: C 58,21, H 6,38, N 5,08, Cl 18,85%.

Beispiel 72

35

2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom--2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethan analog Beispiel 1.

40

Ausbeute: 57,5% der Theorie,

Schmelzpunkt: 118 – 121°C.

Ber.: C 64,21, H 7,38, N 5,55%;
Gef.: C 64,18, H 7,36, N 5,19%.

45

Beispiel 73

50

2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor--3-(3,4-dimethoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

55

Ausbeute: 62,5% der Theorie,

Schmelzpunkt: 112 – 115°C.

Ber.: C 60,80, H 7,47, N 5,24%;
Gef.: C 60,65, H 7,69, N 5,27%.

55

Beispiel 74

60

2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

65

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor--3-(3,4-dimethoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 60% der Theorie,

Schmelzpunkt: 97 – 100°C.

Ber.: C 60,38, H 6,94, N 5,40, Cl 6,60%;
 Gef.: C 60,20, H 6,97, N 5,21, Cl 6,83%.

Beispiel 75

⁵ 2-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

¹⁰ Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-2-(4-methoxy-phenyl)-ethan analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 71,4% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 195—197°C.

¹⁵ Ber.: C 62,94, H 6,97, N 5,87, Cl 7,73%;
 Gef.: C 62,90, H 6,98, N 5,68, Cl 8,04%.

Beispiel 76

²⁰ 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

²⁵ Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Brom-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethan analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 41,9% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 132—134°C.

Ber.: C 63,57, H 8,10, N 5,49 Cl 6,95%;
 Gef.: C 63,70, H 8,26, N 5,45, Cl 7,13%.

Beispiel 77

³⁰ 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

³⁵ Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(4-methoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 57,8% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 144—146°C.

⁴⁰ Ber.: C 68,55, H 7,88, N 5,92 Cl 7,49%;
 Gef.: C 68,45, H 7,80, N 6,11, Cl 7,33%.

Beispiel 78

⁴⁵ 2-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

⁵⁰ Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(3-methoxy-phenoxy)-propan analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 32,5% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 142—145°C.

Ber.: C 60,85, H 6,95, N 5,52, Cl 6,99%;
 Gef.: C 60,42, H 6,92, N 5,50, Cl 7,18%.

Beispiel 79

⁵⁵ 2-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

⁶⁰ Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(3-Methyl-phenoxy)-1-chlor-propan analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 31,6% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 178—180°C.

⁶⁵ Ber.: C 63,59, H 6,97, N 5,70, Cl 7,22%;
 Gef.: C 63,59, H 6,92, N 5,86, Cl 7,50%.

OS 37 17 561

Beispiel 80

2-[(N-(3-(4-Methoxy-N-methyl-phenylamino)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

5

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 1-Chlor-3-(4-methoxy-N-methyl-phenylamino)-propan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 52,5% der Theorie,

Schmelzpunkt: 180—183°C.

10

Ber.: C 60,64, H 7,45, N 7,58, Cl 12,79%;

Gef.: C 60,50, H 7,35, N 7,56, Cl 12,87%.

Beispiel 81

15

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-3-benzolsulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.

20

Ausbeute: 84,4% der Theorie,

Schmelzpunkt: 142—144°C.

Ber.: C 63,60, H 7,18, N 5,71, Cl 7,22%;

Gef.: C 63,75, H 7,12, N 5,64, Cl 7,32%.

25

Beispiel 82

30

2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-(6-methoxy-naphthyl-2-oxy)-pyrrolidin analog Beispiel 2.

35

Ausbeute: 47% der Theorie,

Schmelzpunkt: 142—144°C.

Ber.: C 71,41, H 7,19, N 5,55%;

Gef.: C 71,14, H 7,16, N 5,53%.

Beispiel 83

40

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

45

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Ausbeute: 90,9% der Theorie,

Schmelzpunkt: 248—250°C.

50

Ber.: C 60,81, H 7,46, N 5,46, Cl 13,81%;

Gef.: C 60,79, H 7,61, N 5,48, Cl 13,84%.

Beispiel 84

55

2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

55

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl]-3-benzolsulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 60,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: 118—121°C.

60

Ber.: C 68,03, H 7,69, N 6,10, Cl 7,72%;

Gef.: C 67,90, H 7,71, N 6,04, Cl 7,90%.

Beispiel 85

65

2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

OS 37 17 561

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-ethyl]-3-benzolsulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 56,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 116—118°C.

5 Ber.: C 63,60, H 7,19, N 5,71, Cl 7,22%;
Gef.: C 63,82, H 7,32, N 5,60, Cl 7,66%.

Beispiel 86

10 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

15 Hergestellt aus 2-[(N-(3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
Ausbeute: 90,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: 243—246°C.

20 Ber.: C 64,85, H 7,95, N 5,82, Cl 14,73%;
Gef.: C 64,88, H 7,92, N 5,63, Cl 14,80%.

Beispiel 87

25 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

30 Hergestellt aus 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
Ausbeute: 92,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: 240—242°C.

Ber.: C 60,81, H 7,46, N 5,46, Cl 13,81%;
Gef.: C 60,64, H 7,61, N 5,31, Cl 13,50%.

35 Beispiel 88

2-[(N-(3-Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-dihydrochlorid-semihydrat

40 Hergestellt aus 2-[(N-(3-Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.
Ausbeute: 65% der Theorie,
Schmelzpunkt: 119—122°C.

45 Ber.: C 62,02, H 7,24, N 9,43, Cl 15,92%;
Gef.: C 62,25, H 7,47, N 9,39, Cl 15,90%.

Beispiel 89

50 2-[3-(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-5,6-methoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[3-(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.

55 Ausbeute: 72% der Theorie,
Schmelzpunkt: 118—121°C.

Ber.: C 59,08, H 7,43, N 7,95, Cl 13,41%;
Gef.: C 59,02, H 7,23, N 7,12, Cl 13,27%.

60 Beispiel 90

2-[(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-dihydrochlorid-monohydrat

65 Hergestellt aus 2-[(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4.
Ausbeute: 42% der Theorie,

OS 37 17 561

Schmelzpunkt: 91—96°C.

Ber.: C 59,08, H 7,43, N 7,95, Cl 13,41%;
Gef.: C 59,02, H 7,23, N 7,12, Cl 13,27%.

5

Beispiel 91

2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4. 10

Ausbeute: 64% der Theorie,

Schmelzpunkt: 85—88°C.

Ber.: C 65,39, H 7,19, N 7,88%;
Gef.: C 65,16, H 7,27, N 7,53%. 15

Beispiel 92

2-[2-(N-(3-Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol 20

Hergestellt aus 2-[2-(N-(3-Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-5,6-dimethyl-phthalimid und Zink/Eisessig analog Beispiel 4. 25

Ausbeute: 73% der Theorie,

Schmelzpunkt: 103—104°C. 25

Ber.: C 76,68, H 8,49, N 10,73%;
Gef.: C 76,57, H 8,54, N 10,60%. 30

Beispiel 93

2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol-trihydrochlorid-semihydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3. 35

Ausbeute: 68% der Theorie,

Schmelzpunkt: 118—127°C (amorph).

Ber.: C 59,03, H 7,54, N 8,98, Cl 22,73%;
Gef.: C 58,93, H 7,48, N 8,84, Cl 22,92%. 40

Beispiel 94

2-[2-(N-(3-Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol

45

Hergestellt aus 2-[2-(N-(3-Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 70% der Theorie,

Schmelzpunkt: 135—148°C (amorph). 50

Ber.: C 54,59, H 8,24, N 7,63, Cl 19,33%;
Gef.: C 54,48, H 8,26, N 7,51, Cl 19,60%. 55

Beispiel 95

2-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol-trihydrochlorid-trihydrat

55

Hergestellt aus 2-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-phthalimid und Lithiumaluminiumhydrid in Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 68% der Theorie,

Schmelzpunkt: 176—189°C (amorph). 60

Ber.: C 49,76, H 7,21, N 7,91, Cl 20,03%;
Gef.: C 49,93, H 7,12, N 8,00, Cl 20,44%. 65

Beispiel 96

2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1,3-dihydro-isoindol-dihydro-

chlorid-semihydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

- 5 Ausbeute: 22,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 222–236°C (amorph).

Ber.: C 62,22, H 7,20, N 7,50, Cl 15,83%;
Gef.: C 62,01, H 7,64, N 7,08, Cl 15,79%.

10

Beispiel 97

2-[(N-(1-Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-1,3-dihydro-isoindol-trihydrochlorid-semihydrat

- 15 Hergestellt aus 2-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-methylendioxy-phthalimid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.
Ausbeute: 55% der Theorie,
Schmelzpunkt: 215–225°C (amorph).

20

Ber.: C 53,68, H 6,22, N 8,94, Cl 22,63%;
Gef.: C 53,60, H 6,45, N 8,65, Cl 22,28%.

Beispiel 98

- 25 2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-trihydrochlorid-monohydrat

- 30 Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.
Ausbeute: 63% der Theorie,
Schmelzpunkt: 254–256°C.

35

Ber.: C 58,71, H 7,80, N 8,56, Cl 21,66%;
Gef.: C 58,53, H 7,72, N 8,25, Cl 21,53%.

Beispiel 99

- 40 2-[(N-(1-Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-trihydrochlorid-dihydrat

- 45 Hergestellt aus 2-[(N-(1-Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.
Ausbeute: 63% der Theorie,
Schmelzpunkt: 158–169°C (amorph).

Ber.: C 52,42, H 7,27, N 7,97, Cl 20,18%;
Gef.: C 52,55, H 7,49, N 7,57, Cl 20,25%.

50

Beispiel 100

2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-trihydrochlorid-trihydrat

- 55 Hergestellt aus 2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.
Ausbeute: 90% der Theorie,
Schmelzpunkt: 108–119°C (amorph).

60

Ber.: C 52,58, H 7,41, N 7,36, Cl 18,62%;
Gef.: C 52,56, H 7,25, N 7,38, Cl 19,49%.

Beispiel 101

- 65 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-

OS 37 17 561

isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 72% der Theorie,

Schmelzpunkt: 126 – 138°C (amorph).

Ber.: C 59,50, H 7,28, N 8,67, Cl 14,64%;
Gef.: C 59,57, H 7,29, N 8,49, Cl 14,51%.

5

Beispiel 102

2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-trihydrochlorid

10

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 59% der Theorie,

Schmelzpunkt: 138 – 154°C (amorph).

15

Ber.: C 61,66, H 7,86, N 8,62, Cl 21,84%;
Gef.: C 61,53, H 8,00, N 8,64, Cl 21,35%.

Beispiel 103

20

2-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-4)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

25

Ausbeute: 39% der Theorie,

Schmelzpunkt: 74 – 86°C (amorph).

Ber.: C 61,53, H 7,53, N 8,97, Cl 15,13%;
Gef.: C 61,42, H 7,62, N 8,83, Cl 15,05%.

30

Beispiel 104

2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat

35

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Benzolsulfonsäure-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidyl-3-methylester in Dimethylsulfoxid mit Kalium-tert.-butylat analog Beispiel 2.

40

Ausbeute: 45% der Theorie,

Schmelzpunkt: 140 – 148°C (amorph).

Ber. ($\times 2$ HCl \times H₂O): C 58,36, H 7,25, N 8,16, Cl 13,78%;
Gef.: C 58,35, H 7,32, N 8,04, Cl 13,65%.

45

Beispiel 105

2-[3-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-dihydrat

50

Hergestellt aus 2-[3-(Pyridyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 4-(3-Chlor-propyl)-pyridin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 48% der Theorie,

Schmelzpunkt: 85 – 96°C (amorph).

55

Ber.: C 57,84, H 7,73, N 7,49, Cl 12,65%;
Gef.: C 57,71, H 7,91, N 7,35, Cl 13,04%.

Beispiel 106

60

2-[3-(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 2-[3-(Pyridyl-3)-propyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 4-(2-Chloret-hyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin analog Beispiel 1.

65

Ausbeute: 34% der Theorie,

Schmelzpunkt: 162 – 171°C (amorph).

Ber.: C 60,17, H 7,10, N 6,57, Cl 11,10%;
 Gef.: C 59,85, H 7,00, N 6,86, Cl 11,04%.

Beispiel 107

5

2-[(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3]-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.
 10 Ausbeute: 60% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 194—196°C (amorph).

Ber.: C 64,92, H 6,81, N 9,46, Cl 7,98%;
 15 Gef.: C 64,91, H 6,95, N 9,67, Cl 7,80%.

Beispiel 108

2-[(N-(1-(Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-monohydrat
 20

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin in Dimethylsulfoxid mit Kalium-tert.-butylat und 3-Chlormethyl-N-[1-(pyridyl-4)-methyl]-piperidin analog Beispiel 2.
 Ausbeute: 41% der Theorie,
 25 Schmelzpunkt: 142—158°C (amorph).

Ber.: C 56,78, H 6,83, N 8,63, Cl 14,58%;
 Gef.: C 56,45, H 6,59, N 8,66, Cl 14,62%.

30

Beispiel 109

2-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin in Dimethylsulfoxid mit Kalium-tert.-butylat und 3-Chlormethyl-N-[2-(6,7-dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl]-piperidin analog Beispiel 2.
 Ausbeute: 62% der Theorie,
 35 Schmelzpunkt: 148—162°C (amorph).

Ber.: C 64,27, H 7,01, N 7,49, Cl 12,65%;
 Gef.: C 64,11, H 7,20, N 7,59, Cl 12,89%.

Beispiel 110

40 45 2-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 6,7-Methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und 2-(2-Chlorethyl)-N-[3-(pyridyl-4)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.
 50 Schmelzpunkt: 115—128°C (amorph).

Ber.: C 56,59, H 7,03, N 7,92, Cl 13,37%;
 Gef.: C 56,61, H 6,90, N 7,84, Cl 13,41%.

55

Beispiel 111

2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid-dihydrat

60 Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin in Dimethylsulfoxid mit Kalium-tert.-butylat und 3-(Chlormethyl)-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.
 Ausbeute: 62% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 118—127°C (amorph).

65 Ber.: C 60,00, H 7,85, N 8,39, Cl 14,16%;
 Gef.: C 60,24, H 8,07, N 8,36, Cl 14,62%.

OS 37 17 561

Beispiel 112

2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 26% der Theorie,
Schmelzpunkt: 102—113°C (amorph).

Ber.: C 59,22, H 6,27, N 9,01, Cl 15,20%;
Gef.: C 59,27, H 6,49, N 8,92, Cl 14,48%.

Beispiel 113

2-[(N-(3-Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 7,8-Methylendioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-4)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 58% der Theorie,
Schmelzpunkt: 132—141°C (amorph).

Ber.: C 60,25, H 6,11, N 8,78, Cl 14,82%;
Gef.: C 60,00, H 6,40, N 8,52, Cl 14,56%.

Beispiel 114

2-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 67% der Theorie,
Schmelzpunkt: 128—134°C (amorph).

Ber.: C 57,34, H 7,21, N 7,71, Cl 13,02%;
Gef.: C 57,80, H 7,37, N 7,92, Cl 13,06%.

Beispiel 115

3-[(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 94% der Theorie,
Schmelzpunkt: 77—86°C (amorph).

Ber.: C 60,92, H 7,67, N 8,19, Cl 13,83%;
Gef.: C 60,75, H 7,60, N 8,37, Cl 13,72%.

Beispiel 116

3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 7,8-Dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-benzazepin und 2-(2-Chlorethyl)-N-[3-(pyridyl-4)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 94% der Theorie,
Schmelzpunkt: 118—130°C (amorph).

Ber.: C 66,11, H 7,60, N 8,56, Cl 14,45%;
Gef.: C 65,92, H 7,86, N 8,33, Cl 14,09%.

Beispiel 117

3-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-ben-

zazepin-monohydrat

Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[2-(6,7-dimethoxyisochinolyl-4)-ethyl]-piperidin analog Beispiel 2.

5 Ausbeute: 69% der Theorie,
Schmelzpunkt: 85—96°C (amorph).

Ber.: C 67,73, H 7,15, N 7,64%;
Gef.: C 67,96, H 7,19, N 7,75%.

10

Beispiel 118

3-[3-(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

15 Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-(3-Chlorpropyl)-N-[3-(pyridyl-3)-propyl]-piperidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 72% der Theorie,
Schmelzpunkt: 94—106°C (amorph).

20 Ber.: C 60,64, H 7,45, N 7,57, Cl 12,78%;
Gef.: C 60,80, H 7,44, N 7,46, Cl 12,59%.

Beispiel 119

25 3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

30 Hergestellt aus 7,8-Methylendioxys-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 2-(2-Chlorethyl)-N-[3-(pyridyl-4)-propyl]-piperidin in Dimethylsulfoxid und Kalium-tert.-butylat analog Beispiel 2.
Ausbeute: 67% der Theorie,
Schmelzpunkt: 148—161°C (amorph).

35 Ber.: C 57,56, H 6,87, N 7,74, Cl 13,07%;
Gef.: C 57,72, H 7,03, N 7,61, Cl 13,62%.

Beispiel 120

40 3-[(N-(1-Pyridyl-4)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

45 Hergestellt aus 7,8-Dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[1-(pyridyl-4)-methyl]-piperidin in Dimethylsulfoxid und Kalium-tert.-butylat analog Beispiel 2.
Ausbeute: 75% der Theorie,
Schmelzpunkt: 113—127°C (amorph).

Ber.: C 61,79, H 7,13, N 9,01, Cl 15,20%;
Gef.: C 61,55, H 7,32, N 9,04, Cl 15,11%.

50

Beispiel 121

3-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

55 Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3H-benzazepin und 10%iger Palladium/Kohle und einem Wasserstoffdruck von 5 bar bei Raumtemperatur analog Beispiel 5.
Ausbeute: 71% der Theorie,
Schmelzpunkt: 95—106°C (amorph).

60 Ber.: C 57,83, H 6,67, N 8,43, Cl 14,22%;
Gef.: C 57,67, H 6,82, N 8,27, Cl 14,05%.

Beispiel 122

65 3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-semihydrat

OS 37 17 561

Hergestellt aus 3-[2-(N-(3-Pyridyl-4-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 10%iger Palladium/Kohle und einem Wasserstoffdruck von 5 bar bei 80°C analog Beispiel 5.
Ausbeute: 73% der Theorie,
Schmelzpunkt: 236—238°C.

5

Ber.: C 64,65, H 8,04, N 8,37, Cl 14,14%;
Gef.: C 64,91, H 8,02, N 8,25, Cl 13,92%.

Beispiel 123

3-[3-(N-(2-Methyl-pyridyl-6-ethyl)-piperidyl-3)-propyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

10

Hergestellt aus 3-[3-(Piperidyl-3)-propyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-Benzolsulfonsäure-(6-methyl-pyridyl-2)-ethylester in Dimethylsulfoxid mit Kaliumcarbonat bei 120°C analog Beispiel 1.

15

Ausbeute: 29% der Theorie,
Schmelzpunkt: 105—113°C (amorph).

Ber.: C 60,42, H 7,78, N 7,55%;
Gef.: C 60,68, H 7,50, N 7,42%.

20

Beispiel 124

3-[(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

25

Hergestellt aus 3-[(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin durch Hydrierung bei 5 bar Wasserstoffdruck in Ethanol mit 10%iger Palladium/Kohle bei 70°C analog Beispiel 5.

30

Ausbeute: 52% der Theorie,
Schmelzpunkt: 113—122°C (amorph).

Ber.: C 61,17, H 7,30, N 8,23%;
Gef.: C 61,31, H 7,50, N 8,28%.

35

Beispiel 125

3-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin $\times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

40

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(6,7-Dimethoxy-isochinolyl-4)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin durch Hydrierung bei 5 bar Wasserstoffdruck mit 10%iger Palladium/Kohle in Ethanol bei 70°C analog Beispiel 5.

45

Ausbeute: 50% der Theorie,
Schmelzpunkt: 82—86°C (amorph).

Ber.: C 66,40, H 7,55, N 7,48%;
Gef.: C 66,26, H 7,50, N 7,59%.

50

Beispiel 126

3-[3-(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-dihydrat

55

Hergestellt aus 3-[3-(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-propyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin durch Hydrierung bei 5 bar Wasserstoffdruck mit 10%iger Palladium/Kohle in Ethanol bei 70°C analog Beispiel 5.

60

Ausbeute: 64% der Theorie,
Schmelzpunkt: 106—115°C (amorph).

Ber.: C 58,53, H 7,89, N 7,31, Cl 12,34%;
Gef.: C 58,46, H 7,61, N 7,14, Cl 12,57%.

65

Beispiel 127

3-[(N-(3-Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

OS 37 17 561

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin bei 5 bar Wasserstoffdruck mit 10%iger Palladium/Kohle in Ethanol bei 80°C analog Beispiel 5.

Ausbeute: 81% der Theorie,
Schmelzpunkt: 126–138°C (amorph).

Ber.: C 58,58, H 6,88, N 8,19, Cl 13,83%;
Gef.: C 58,43, H 7,00, N 7,85, Cl 13,71%.

Beispiel 128

3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin bei 5 bar Wasserstoffdruck mit 10%iger Palladium/Kohle in Ethanol bei 80°C analog Beispiel 5.

Ausbeute: 74% der Theorie,
Schmelzpunkt: 132–146°C (amorph).

Ber.: C 59,31, H 7,08, N 7,98, Cl 13,46%;
Gef.: C 59,18, H 7,41, N 7,80, Cl 13,25%.

Beispiel 129

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 5 bar Wasserstoffdruck mit 10%iger Palladium/Kohle in Ethanol bei 80°C analog Beispiel 5.

Ausbeute: 54% der Theorie,
Schmelzpunkt: 92–105°C (amorph).

Ber.: C 62,90, H 7,92, N 8,46, Cl 14,28%;
Gef.: C 63,19, H 7,90, N 8,45, Cl 14,30%.

Beispiel 130

3-[(N-(3-(Pyridyl-4)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid-monohydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 73% der Theorie,
Schmelzpunkt: 96–108°C (amorph).

Ber.: C 55,33, H 6,97, N 8,06, Cl 20,42%;
Gef.: C 55,06, H 7,28, N 7,77, Cl 20,07%.

Beispiel 131

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.

Ausbeute: 71% der Theorie,
Schmelzpunkt: 208–210°C.

Ber.: C 62,89, H 7,91, N 8,46, Cl 14,28%;
Gef.: C 62,70, H 7,53, N 8,22, Cl 14,50%.

Beispiel 132

3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-

OS 37 17 561

2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 63% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 123–136°C (amorph).

Ber.: C 58,81, H 7,21, N 7,91, Cl 20,00%;
 Gef.: C 58,51, H 7,41, N 7,92, Cl 19,86%.

5

Beispiel 133

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid-semihydrat 10

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 75% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 126–138°C (amorph). 15

Ber.: C 57,09, H 7,10, N 7,99, Cl 20,22%;
 Gef.: C 57,05, H 7,32, N 8,05, Cl 20,37%.

20

Beispiel 134

3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid 25

Hergestellt aus 3-[2-(N-(3-(Pyridyl-4)-propyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 92% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 180–182°C. 30

Ber.: C 62,96, H 8,22, N 8,16, Cl 20,65%;
 Gef.: C 63,00, H 8,29, N 8,16, Cl 20,34%.

35

Beispiel 135

3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-trihydrochlorid 40

Hergestellt aus 3-[(N-(3-(Pyridyl-3)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 81% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 184–196°C (amorph). 45

Ber.: C 60,17, H 8,16, N 8,10, Cl 20,49%;
 Gef.: C 60,28, H 8,25, N 8,00, Cl 20,39%.

50

Beispiel 136

3-[2-(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid 55

Hergestellt aus 3-[2-(Pyridyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 20% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 158–160°C. 60

Ber.: C 69,48, H 7,47, N 5,06, Cl 6,41%;
 Gef.: C 69,40, H 7,56, N 5,17, Cl 6,62%.

55

Beispiel 137

3-[2-(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid 65

Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 28% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 140–143°C. 65

OS 37 17 561

Ber.: C 69,88, H 7,64, N 4,94, Cl 6,25%;
Gef.: C 69,06, H 7,57, N 4,84, Cl 6,44%.

Beispiel 138

5 3-[2-(N-(2-(Naphthyl-1-oxy)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid
Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und
10 2-(Naphthyl-1-oxy)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 27% der Theorie,
Schmelzpunkt: 146—148°C.

15 Ber.: C 60,06, H 7,29, N 5,20, Cl 6,58%;
Gef.: C 69,00, H 7,07, N 5,31, Cl 6,68%.

Beispiel 139

20 3-[2-(N-(2-(Naphthyl-1)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid
Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und
25 2-(Naphthyl-1)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 24% der Theorie,
Schmelzpunkt: 148—150°C.

Ber.: C 71,18, H 7,51, N 5,36, Cl 6,78%;
Gef.: C 70,92, H 7,44, N 5,57, Cl 7,06%.

30 Beispiel 140

3-[2-(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

35 Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und
4-(Naphthyl-2-oxy)-butylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 39% der Theorie,
Schmelzpunkt: 112—114°C.

40 Ber.: C 69,88, H 7,64, N 4,64, Cl 6,25%;
Gef.: C 69,69, H 7,58, N 4,82, Cl 6,52%.

Beispiel 141

45 3-[2-(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid
Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und
2-(Naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.

50 Ausbeute: 41% der Theorie,
Schmelzpunkt: 120—122°C.

Ber.: C 71,18, H 7,51, N 5,36, Cl 6,78%;
Gef.: C 71,10, H 7,31, N 5,40, Cl 7,05%.

55 Beispiel 142

3-[2-(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

60 Hergestellt aus 3-[2-(Piperidyl-2)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und
1-Chlormethyl-2-methyl-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 24% der Theorie,
Schmelzpunkt: 144—146°C.

65 Ber.: C 71,18, H 7,51, N 5,36, Cl 6,78%;
Gef.: C 70,93, H 7,38, N 5,48, Cl 6,89%.

OS 37 17 561

Beispiel 143

3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-hexahydroazepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 58% der Theorie,
Schmelzpunkt: 204—205°C.

Ber.: C 71,18, H 7,52, N 5,36, Cl 6,78%;
Gef.: C 71,41, H 7,51, N 5,35, Cl 6,50%.

Beispiel 144

3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 35% der Theorie,
Schmelzpunkt: 239—240°C.

Ber.: C 70,78, H 7,33, N 5,50, Cl 6,96%;
Gef.: C 70,70, H 7,10, N 5,46, Cl 7,16%.

Beispiel 145

3-[(N-((Naphthyl-2)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-Brommethyl-naphthalin analog Beispiel 1.
Ausbeute: 27% der Theorie,
Schmelzpunkt: 176—177°C.

Ber.: C 75,95, H 7,47, N 6,11%;
Gef.: C 76,11, H 7,28, N 6,10%.

Beispiel 146

3-[(N-(4-(Naphthyl-2-oxy)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 4-(Naphthyl-2-oxy)-butylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 24% der Theorie,
Schmelzpunkt: 196—197°C.

Ber.: C 69,48, H 7,47, N 5,06, Cl 6,41%;
Gef.: C 69,30, H 7,36, N 4,99, Cl 6,56%.

Beispiel 147

3-[(N-(4-(Naphthyl-1)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-1)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 18% der Theorie,
Schmelzpunkt: 230—231°C.

Ber.: C 70,78, H 7,33, N 5,50, Cl 6,96%;
Gef.: C 70,71, H 7,07, N 5,67, Cl 6,99%.

Beispiel 148

3-[(N-(2-(Naphthyl-1-oxy)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(Naphthyl-1-oxy)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 40% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 214—215°C.

5

Ber.: C 68,62, H 7,10, N 5,34, Cl 6,75%;
 Gef.: C 68,40, H 7,10, N 5,21, Cl 6,77%.

Beispiel 149

10

3-[(N-((2-Methyl-naphthyl-1)-methyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

15

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 1-Chlormethyl-2-methyl-naphthalin analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 67% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 242—243°C.

20

Ber.: C 70,78, H 7,33, N 5,50, Cl 6,96%;
 Gef.: C 70,50, H 7,22, N 5,34, Cl 6,89%.

Beispiel 150

25

3-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 50% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 156—157°C.

Ber.: C 74,07, H 7,62, N 5,57%;
 Gef.: C 73,90, H 7,55, N 5,64%.

35

Beispiel 151

3-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

40

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 53% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 240—241°C.

45

Ber.: C 69,48, H 7,47, N 5,06, Cl 6,41%;
 Gef.: C 69,58, H 7,48, N 5,00, Cl 6,54%.

Beispiel 152

50

2-[N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1,3-dihydro-isoindol und 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

55

Ausbeute: 68% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 225—226°C.

Ber.: C 63,60, H 7,18, N 5,20, Cl 7,22%;
 Gef.: C 63,61, H 7,30, N 5,70, Cl 7,44%.

60

Beispiel 153

2-[(N-(2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

65

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und 2-(6-Methoxy-naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 234—236°C.

Ber.: C 68,16, H 6,90, N 5,48, Cl 6,94%;
Gef.: C 68,10, H 7,10, N 5,39, Cl 7,10%.

5

Beispiel 154

2-[(N-(2-(Naphthyl-1-oxy)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und 2-(Naphthyl-1-oxy)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 60% der Theorie,
Schmelzpunkt: 150—152°C.

Ber.: C 67,66, H 6,69, N 5,63, Cl 7,13%;
Gef.: C 67,50, H 6,76, N 5,74, Cl 7,54%.

15

Beispiel 155

2-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol

20

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-isoindol und 2-(4-Methyl-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 57% der Theorie,
Schmelzpunkt: 134—136°C.

25

Ber.: C 73,50, H 7,90, N 6,86%;
Gef.: C 73,40, H 8,04, N 7,06%.

Beispiel 156

30

2-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

35

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-isoindol und 2-(3-Methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 54% der Theorie,
Schmelzpunkt: 226—228°C.

40

Ber.: C 65,28, H 7,01, N 6,09, Cl 7,71%;
Gef.: C 65,30, H 7,37, N 5,91, Cl 7,61%.

Beispiel 157

45

2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

50

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und 2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl-2)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 38% der Theorie,
Schmelzpunkt: 214—216°C.

Ber.: C 68,62, H 7,10, N 5,33, Cl 6,75%;
Gef.: C 68,94, H 7,23, N 4,98, Cl 6,61%.

55

Beispiel 158

55

2-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-hydrochlorid

60

Hergestellt aus 2-[(Piperidyl-3)-methyl]-5,6-dimethoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol und 2-(4-Nitro-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 79% der Theorie,
Schmelzpunkt: 215—218°C.

60

Ber.: C 60,56, H 6,35, N 8,83, Cl 7,45%;
Gef.: C 60,41, H 6,26, N 8,84, Cl 7,62%.

65

Beispiel 159

3-[(N-(2-(Thienyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

5 Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(2-Brom-ethyl)-thiophen analog Beispiel 1.
Ausbeute: 43% der Theorie,
Schmelzpunkt: 232–236°C.

10 Ber.: C 61,99, H 7,15, N 6,02, Cl 7,62, S 6,89%;
Gef.: C 61,90, H 7,06, N 5,78, Cl 7,96, S 6,84%.

Beispiel 160

15 3-[(N-(2-(Thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

20 Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(2-Brom-ethyl)-thiophen analog Beispiel 1.
Ausbeute: 36% der Theorie,
Schmelzpunkt: sintert bei 75–80°C, schmilzt bei 225–230°C.

25 Ber.: C 61,99, H 7,15, N 6,02, Cl 7,62, S 6,89%;
Gef.: C 62,00, H 7,08, N 5,98, Cl 8,43, S 6,62%.

Beispiel 161

30 3-[(N-(4-(Thienyl-2)-butyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

35 Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(4-Brom-butyl)-thiophen analog Beispiel 1.
Ausbeute: 68% der Theorie,
Schmelzpunkt: 190–196°C.

Ber.: C 63,33, H 7,56, N 5,68, Cl 7,19, S 6,50%;
Gef.: C 63,18, H 7,72, N 5,72, Cl 7,29, S 6,59%.

Beispiel 162

3-[(N-(2-(Benzo[b]furyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

45 Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(2-Brom-ethyl)-benzo[b]furan analog Beispiel 1.
Ausbeute: 22% der Theorie,
Schmelzpunkt: oberhalb 216°C (Zers.).

50 Ber.: C 67,39, H 7,07, N 5,61%;
Gef.: C 67,14, H 7,36, N 5,53%.

Beispiel 163

55 3-[(N-(2-(Benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

60 Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(2-Brom-ethyl)-benzo[b]thiophen analog Beispiel 1.
Ausbeute: 73% der Theorie,
Schmelzpunkt: 70–75°C (Zers.).

Ber.: C 65,29, H 6,85, N 5,44%;
Gef.: C 65,10, H 6,87, N 5,73%.

Beispiel 164

3-[(N-(2-(4-Methoxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-

OS 37 17 561

2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(2-Chlorethyl)-4-methoxy-benzo[b]thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 25% der Theorie,

Schmelzpunkt: 85–105°C (Zers.).

Ber.: C 63,96, H 6,84, N 5,14, Cl 6,50, S 5,88%;
Gef.: C 63,95, H 6,85, N 4,99, Cl 6,53, S 5,75%.

5

10

Beispiel 165

3-[(N-(2-(6-Methylsulfonyloxy-benzo[b]thienyl-3)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

15

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-[2-(Methylsulfonyloxy)-ethyl]-6-methylsulfonyloxy-benzo[b]thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 55% der Theorie,

Schmelzpunkt: 90°C (Zers.).

20

Ber.: C 57,18, H 6,12, N 4,60, Cl 5,82, S 10,53%;
Gef.: C 57,25, H 6,14, N 4,50, Cl 5,97, S 10,36%.

Beispiel 166

25

3-[(N-(5-(Thienyl-2)-pentyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

30

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(5-Methylsulfonyloxy-pentyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 39% der Theorie,

Schmelzpunkt: 177°C.

35

Ber.: C 63,95, H 7,75, N 5,52, Cl 6,99, S 6,32%;
Gef.: C 63,70, H 7,92, N 5,40, Cl 7,24, S 6,62%.

Beispiel 167

40

3-[(N-(2-(Furyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

45

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 2-(2-Methylsulfonyloxy-ethyl)-furan analog Beispiel 1.

Ausbeute: 44% der Theorie,

Schmelzpunkt: 205–215°C.

50

Ber.: C 64,20, H 7,41, N 6,24, Cl 7,90%;
Gef.: C 64,00, H 7,45, N 6,00, Cl 7,80%.

Beispiel 168

55

3-[(N-(3-(Furyl-2)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

60

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(Furyl-2)-propion-aldehyd analog Beispiel 9.

Ausbeute: 11% der Theorie,

Schmelzpunkt: 201–206°C.

65

Ber.: C 64,85, H 7,62, N 6,05, Cl 7,66%;
Gef.: C 64,88, H 7,76, N 5,93, Cl 7,55%.

Beispiel 169

70

3-[(N-(6-(Thienyl-2)-hexyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

75

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und

2-(6-Methylsulfonyloxy-hexyl)-thiophen analog Beispiel 1.

Ausbeute: 27% der Theorie,
Schmelzpunkt: 160°C.

5 Ber.: C 64,39, H 8,10, N 5,40, Cl 6,79%;
Gef.: C 64,55, H 7,90, N 5,23, Cl 7,00%.

Beispiel 170

10 3-[(N-(3-Indolyl-3)-propyl)-piperidyl-3-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(3-Methylsulfonyloxy-propyl)-indol analog Beispiel 1.

15 Ausbeute: 19% der Theorie,
Schmelzpunkt: > 80°C (Zers.).

Ber.: C 60,42, H 6,30, N 6,45%;
Gef.: C 60,32, H 6,57, N 6,67%.

20

Beispiel 171

3-[(N-(2-Indolyl-3)-ethyl)-piperidyl-3-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

25 Hergestellt aus 3-[(Piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und 3-(2-Methylsulfonyloxy-ethyl)-indol analog Beispiel 1.

Ausbeute: 23% der Theorie,
Schmelzpunkt: > 80°C (Zers.).

30

Ber.: C 65,53, H 6,42, N 7,69%;
Gef.: C 65,33, H 6,55, N 7,80%.

Beispiel 172

35 2-[(N-(3-Naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-isochinolin

Hergestellt aus 6,7-Methylendioxy-1-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-isochinolin und 3-Chlormethyl-[N-(3-naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

40 Ausbeute: 21% der Theorie,
Schmelzpunkt: 74—76°C.

Ber. ($\times 2 \text{ H}_2\text{O}$): C 64,45, H 7,02, N 5,01, Cl 6,34%;
Gef.: C 64,32, H 7,20, N 5,28, Cl 6,44%.

45

Beispiel 173

2-[(N-(3-Naphthyl-2)-propyl)-pyrrolidyl-3-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

50 Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxy-methyl)-N-[3-(naphthyl-2)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 20% der Theorie,
Schmelzpunkt: 72—76°C.

55 Ber. ($\times \text{ H}_2\text{O}$): C 72,41, H 7,75, N 5,82, Cl 7,36%;
Gef.: C 72,27, H 7,85, N 5,70, Cl 7,96%.

Beispiel 174

60 2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxy-methyl)-N-[3-(5,6-dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.

65 Ausbeute: 9,5% der Theorie,
Schmelzpunkt: 60—63°C.

Ber. ($\times \text{ H}_2\text{O}$): C 63,20, H 7,01, N 4,75, Cl 6,02%;

OS 37 17 561

Gef.: C 63,40, H 7,04, N 4,49, Cl 6,38%.

Beispiel 175

2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-
1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

5

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxy-methyl)-N-[3-(5,6-dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl]-hexahydro-azepin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 63,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 199—201°C.

10

Ber.: C 66,15, H 7,23, N 4,67, Cl 5,92%;
Gef.: C 65,99, H 7,00, N 4,44, Cl 6,02%.

15

Beispiel 176

2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahy-
dro-isochinolin-dihydrochlorid

20

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(5,6-Dimethoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-hexahydro-azepinyl-3)-methyl]-6,7-dime-
thoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran/Ether analog Bei-
spiel 3.

Ausbeute: 86,3% der Theorie,
Schmelzpunkt: 114—116°C.

25

Ber.: C 61,97, H 7,56, N 4,38, Cl 11,08%;
Gef.: C 62,05, H 7,65, N 4,06, Cl 10,84%.

30

Beispiel 177

2-[(N-(2-(Methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihy-
drochlorid

35

Hergestellt aus 2-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-te-
trahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid/Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
Ausbeute: 86,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 213—215°C.

Ber.: C 60,49, H 6,98, N 5,87, Cl 14,88%;
Gef.: C 60,59, H 6,96, N 5,84, Cl 14,98%.

40

Beispiel 178

2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-hydrochlorid

45

Hergestellt aus 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylendioxy-isochinolin und N-[3-(3,4-Dimethoxy-phe-
noxy)-propyl]-3-benzo-sulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 57,4% der Theorie,
Schmelzpunkt: 108—110°C.

50

Ber.: C 59,76, H 6,74, N 5,35, Cl 7,02%;
Gef.: C 60,07, H 6,87, N 5,23, Cl 7,61%.

55

Beispiel 179

2-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochino-
lin-hydrochlorid

60

Hergestellt aus 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylendioxy-isochinolin und N-[2-(4-Methoxyphe-
nyl)-ethyl]-3-benzolsulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 54,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 105—108°C.

65

Ber.: C 62,26, H 6,74, N 6,05, Cl 7,97%;
Gef.: C 62,34, H 6,74, N 5,88, Cl 8,05%.

OS 37 17 561

Beispiel 180

3-[(N-(3-(4-Methoxy-N-methyl-phenylamino)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin-dihydrochlorid

5 Hergestellt aus 2-(Piperidyl-3-methyl)-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin und 1-Chlor-3-(4-methoxy-N-methyl-phenylamino)-propan analog Beispiel 1.
Ausbeute: 24,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 219–221°C.

10 Ber.: C 58,94, H 7,25, N 7,61%;
Gef.: C 59,08, H 7,45, N 7,75%.

Beispiel 181

15 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin × 2,5 HCl × H₂O

20 Hergestellt aus 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
Ausbeute: 50% der Theorie,
Schmelzpunkt: 80–91°C (amorph).

25 Ber.: C 61,68, H 8,18, N 8,63, Cl 18,21%;
Gef.: C 61,55, H 8,36, N 8,44, Cl 18,10%.

Beispiel 182

30 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-semihydrat

35 Hergestellt aus 3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin mit 10%igem Palladium/Kohle bei 5 bar Wasserstoff und bei 80°C in Ethanol analog Beispiel 5.
Ausbeute: 92% der Theorie,
Schmelzpunkt: 86–94°C (amorph).

Ber.: C 63,41, H 7,66, N 8,87, Cl 14,97%;
Gef.: C 63,52, H 7,14, N 8,81, Cl 14,94%.

Beispiel 183

40 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

45 Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxy methyl)-N-[3-(6-methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 44,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 102–104°C.

50 Ber.: C 76,24, H 7,68, N 5,93%;
Gef.: C 75,90, H 7,62, N 5,94%.

Beispiel 184

55 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran und Ether analog Beispiel 3.
60 Ausbeute: 68% der Theorie,
Schmelzpunkt: 106–108°C.

Ber.: C 73,44, H 7,82, N 5,71%;
Gef.: C 73,26, H 7,72, N 5,81%.

Beispiel 185

65 3-[(N-(3-(Indolyl-3)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-

OS 37 17 561

monohydrat

Hergestellt aus 3-[(N-(3-Indolyl-3-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-7,8-methylendioxy-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin mit 20%igem Palladium/Kohle bei 5 bar Wasserstoff in Ethanol bei 80°C analog Beispiel 5.
Ausbeute: 40% der Theorie,
Schmelzpunkt: 67—74°C.

Ber.: C 69,95, H 7,17, N 9,06%;
Gef.: C 70,00, H 7,03, N 8,97%.

5

10

Beispiel 186

3-[(N-(2-(6-Methyl-pyridyl-2)-ethyl)-methyl]-7,8-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-dihydrochlorid-semihydrat

15

Hergestellt aus 7,8-Dimethyl-2-oxo-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin und 3-Chlormethyl-N-[2-(6-methyl-pyridyl-2)-ethyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 81% der Theorie,
Schmelzpunkt: 86—98°C (amorph).

20

Ber.: C 63,68, H 7,27, N 8,91, Cl 15,04%;
Gef.: C 63,39, H 7,43, N 8,87, Cl 14,93%.

25

Beispiel 187

2-[(N-(3-(3-Methylphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

30

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(3-Methylphenoxy)-propyl]-3-benzolsulfonyloxymethyl-piperidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 75,6% der Theorie,
Schmelzpunkt: 106—109°C (amorph).

35

Ber.: C 63,95, H 7,75, N 5,52, Cl 7,25%;
Gef.: C 64,66, H 7,91, N 5,48, Cl 7,28%.

35

Beispiel 188

2-[(N-(2-(5-Methyl-6-methoxy-naphthyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

40

Hergestellt aus 6,7-Methylendioxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[2-(5-methyl-6-methoxy-naphthyl)-ethyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 27,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 249—251°C.

45

Ber.: C 68,43, H 6,53, N 5,50, Cl 6,96%;
Gef.: C 68,47, H 6,66, N 5,30, Cl 7,16%.

50

Beispiel 189

2-[(N-(3-(Naphthyl-2)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-isochinolin-hydrochlorid

55

Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 3-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-N-[3-(naphthyl-2)-propyl]-pyrrolidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 20,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 84—86°C.

55

Ber.: C 67,88, H 7,26, N 5,46, Cl 6,91%;
Gef.: C 67,86, H 7,40, N 5,40, Cl 7,17%.

60

Beispiel 190

2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid

65

Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-propyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Bei-

spiel 3.

Ausbeute: 92,3% der Theorie,

Schmelzpunkt: 220—221°C.

- 5 Ber.: C 59,20, H 6,88, N 5,31, Cl 13,44%;
Gef.: C 59,28, H 6,97, N 5,20, Cl 13,44%.

Beispiel 191

- 10 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
Hergestellt aus 6,7-Dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl]-3-benzosulfonyloxymethyl-pyrrolidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 70% der Theorie,
Schmelzpunkt: 168—170°C.
- 15 Ber.: C 73,90, H 8,11, N 6,63%;
Gef.: C 73,96, H 8,11, N 6,55%.

Beispiel 192

- 20 2-[(N-(3-(4-Methoxyphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(4-Methoxyphenoxy)-propyl]-3-benzosulfonyloxymethyl-piperidin analog Beispiel 2.
Ausbeute: 78,7% der Theorie,
Schmelzpunkt: 98—102°C.
- 25 Ber.: C 63,08, H 7,51, N 5,35, Cl 7,02%;
Gef.: C 62,87, H 7,69, N 5,16, Cl 7,28%.

Beispiel 193

- 30 2-[(N-(3-(3-Methoxyphenyl)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus 6,7-Dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und N-[3-(3-Methoxyphenoxy)-propyl]-3-benzosulfonyloxymethyl-piperidin analog Beispiel 2.
35 Ausbeute: 87% der Theorie,
Schmelzpunkt: 103—105°C.
- 40 Ber.: C 64,21, H 7,38, N 5,55, Cl 7,02%;
Gef.: C 64,00, H 7,55, N 5,37, Cl 7,12%.

Beispiel 194

- 45 2-[(N-(3-(3-Methoxyphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid
50 Hergestellt aus 2-[(N-(3-(3-Methoxyphenoxy)-propyl)-piperidyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
Ausbeute: 95,4% der Theorie,
Schmelzpunkt: 190—173°C.
- 55 Ber.: C 60,43, H 7,70, N 5,22, Cl 13,21%;
Gef.: C 60,50, H 7,71, N 4,91, Cl 12,97%.

Beispiel 195

- 60 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-dihydrochlorid
65 Hergestellt aus 2-[(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethyl)-pyrrolidyl-3)-methyl]-6,7-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether und Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.
Ausbeute: 94,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 260—262°C.

Ber.: C 64,85, H 7,96, N 5,82, Cl 14,73%;
 Gef.: C 64,60, H 8,11, N 5,91, Cl 14,67%.

Beispiel 196

5

2-[(N-(3-(6-Methoxy-naphthyl-2-oxy)-propyl)-azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2-[(Azacyclooctyl-3)-methyl]-6,7-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 10
 2-(3-Chlorpropoxy)-6-methoxy-naphthalin analog Beispiel 1.

Ausbeute: 24,4% der Theorie,

Schmelzpunkt: 176—178°C.

Ber.: C 67,96, H 7,43, N 4,80, Cl 6,08%;
 Gef.: C 67,74, H 7,29, N 4,71, Cl 6,23%. 15

Beispiel I

Tabletten zu 7,5 mg

3-[(N-2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid 20

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

25

Wirksubstanz	7,5 mg
Maisstärke	59,5 mg
Milchzucker	48,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	120,0 mg

30

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gedrückt und bei ca. 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm-Maschenweite geschlagen und mit Magnesiumstearat vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilkirche versehen sind, zu Tabletten.

Tablettengewicht: 120 mg. 40

35

Beispiel II

Dragées zu 5 mg

3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid 45

1 Dragéekern enthält:

50

Wirksubstanz	5,0 mg
Maisstärke	41,5 mg
Milchzucker	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	80,0 mg

55

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 130 mg. 65

60

Beispiel III

Ampullen zu 5 mg
3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

5

1 Ampulle enthält:

10	Wirksubstanz	5,0 mg
	Sorbit	50,0 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	2,0 mg

Herstellungsverfahren

15 In einem geeigneten Ansatzgefäß wird der Wirkstoff in Wasser für Injektionszwecke gelöst und die Lösung mit Sorbit isotonisch gestellt.

Nach Filtration über einem Membranfilter wird die Lösung unter N₂-Begasung in gereinigte und sterilisierte Ampullen abgefüllt und 20 Minuten im strömenden Wasserdampf autoklaviert.

20

Beispiel IV

Suppositorien zu 10 mg
3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

25

1 Zäpfchen enthält:

30	Wirksubstanz	0,010 g
	Hartfett (z. B. Witepsol H 19 und W 45)	<u>1,690 g</u>
		1,700 g

Herstellungsverfahren

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Beispiel V

Tropfenlösung mit 10 mg
40 3-[(N-(2-(Naphthyl-2)-ethyl)-piperidyl-3)-methyl]-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-hydrochlorid

45 100 ml Lösungen enthalten:

45	Wirksubstanz	0,2 g
	Hydroxyethylcellulose	0,15 g
	Weinsäure	0,1 g
	Sorbitlösung 70% Trockensubstanz	30,0 g
	Glycerin	10,0 g
50	Benzoesäure	0,15 g
	Dest. Wasser ad	100 ml

Herstellungsverfahren

55 Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Röhren Hydroxyethylcellulose, Benzoesäure und Weinsäure gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und hierbei das Glycerin und die Sorbitlösung unter Röhren zugegeben. Bei Raumtemperatur wird der Wirkstoff zugegeben und bis zur völligen Auflösung gerührt. Anschließend wird zur Entlüftung des Saftes unter Röhren evakuiert.

60

65